Aus der Neuro-Psychiatrischen Klinik der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof.Dr.U.H.Peters)

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN DES WIRKUNGSSPEKTRUMS VON NOXIPTILIN MITTELS DES AMP-SYSTEMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Günter Herrmann
aus Flonheim

Mainz 1972

Aus der Neuro-Psychiatrischen Klinik der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof.Dr.U.H.Peters)

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN DES WIRKUNGSSPEKTRUMS VON NOXIPTILIN MITTELS DES AMP-SYSTEMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Günter Herrmann
aus Flonheim

Mainz 1972

Dekan:	Professor Dr. A. Mayet
Referent:	Professor Dr. K. Heinrich
Korreferent:	Professor Dr. U. H. Peters

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Mai 1972

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Chemie und Pharmakologie von Noxiptilin	
	A. Chemische Struktur	3
	B. Pharmakologie	4
III.	Methodik	
	A. Allgemeine Beschreibung der Patientengruppe, Erhebungsmethode und Untersuchungsgang	4
	B. Nähere Beschreibung der Patientengruppe	
	1. Diagnostische Gliederung unter Berücksichtigung des Geschlechts	6
	2. Altersverteilung	7
	3. Dosierung	7
	C. Auswertungsmethodik	
	1. Untersuchte Parameter	
	a) Remissions- und Manifestationsquotient	9
	b) Punktwertsystem	10
	c) Totalscore	10
	2. Statistische Auswertungsmethoden	
	a) Symmetrie-Test nach MCNEMAR	11
	b) WILCOXON-Rang-Test (U-Test nach MANN-WHITNEY)	12
	c) Rangvarianzanalyse nach FRIEDMANN (FRIEDMANN-Test)	12
	d) t-Test für verbundene Stichproben	13
	e) Einfache Varianzanalyse	13
IV.	Ergebnisse der Untersuchungen	
	A. Beurteilung des Therapieerfolges mittels des Remissionsquotienten	
	1. Übersicht über die RQ-Berechnungen	13
	2. Beschreibung der RQ-Profile unter Noxiptilin und Vergleich mit den Ergebnissen einer Gemeinschaftsuntersuchung	17

Seite

B. Beurteilung des Therapieerfolges mittels eines Punktwertsystems sowie mittels des Totalscores und Vergleich mit einer Studie von ANGST et al. 29

C. Begleitwirkungen von Noxiptilin 35

D. Veränderungen biologischer und laborklinischer Daten unter Noxiptilin

1. Übersicht 41

2. Veränderungen der einzelnen Daten

a) Körpergewicht 44

b) Ruhe-Blutdruck 44

c) Ruhe-Puls 45

d) Blutsenkungsgeschwindigkeit 45

e) Blutbild 45

f) Urinstatus 45

g) Leberdiagnostik 45

V. Diskussion 46

VI. Zusammenfassung 51

VII. Literaturverzeichnis 52

VIII. Anhang

IX. Lebenslauf

X. Dankadressen

I. Einleitung

Im Zuge der Entwicklung der Pharmakopsychiatrie sind gerade in den letzten Jahren eine große Anzahl von neuen Pharmaka erprobt worden. Dabei hat sich herausgestellt, daß viele neue Substanzen zwar therapeutisch durchaus wirksam waren, in ihrer Wirksamkeit jedoch eindeutig hinter den bereits eingeführten Medikamenten zurückblieben. Solche nicht den derzeitigen Entwicklungsstand erreichende Psychopharmaka dennoch in den Handel zu bringen, würde nur zu weiterer Verwirrung der praktisch tätigen Ärzte führen, die ohnehin kaum noch einen Überblick über die Vielfalt der Psychopharmaka bewahren können (COPER, HIPPIUS und SELBACH).

Dies hindert jedoch nicht daran, die Forschung nach neuen chemischen Substanzen bzw. die Weiterentwicklung bekannter Verbindungen mit unverminderter Intensität voranzutreiben. Denn gerade auf dem Gebiete der Pharmakopsychiatrie sind noch große Lücken zu schließen, ehe man so gezielt und erfolgversprechend medikamentös therapieren kann wie bereits heute in den meisten anderen Bereichen der Medizin.

Speziell die Therapie mit Antidepressiva läßt noch viel zu wünschen übrig (HIPPIUS). Zwar hat man - auf den Erfolg mit dem tricyclischen Antidepressivum Imipramin (KUHN) aufbauend - eine große Anzahl ähnlicher tricyclischer Thymoleptika entwickelt, jedoch liegen die Versagerquoten - selbst bei den günstigsten Beurteilungen - immer noch bei 30%. Daher ist jede Weiterentwicklung eines klinisch erprobten Versuchspräparates, auch wenn sie nur in geringem Maße Vorteile gegenüber den bisher bekannten antidepressiven Mitteln bietet, als ein begrüßenswerter Schritt auf dem Wege zur optimalen Therapie anzusehen. Um jedoch der oben

erwähnten verwirrenden Vielfalt der Medikamente vorzubeugen, sollte man bei jeder Neuerprobung streng darauf achten, ob folgende Forderungen von der neuen Substanz zumindest annähernd erfüllt werden:

1. Die Latenzzeit, bis der gewünschte, voll ausgebildete antidepressive Effekt eintritt, sollte möglichst kurz sein. Gemessen an dem noch zu besprechenden Remissionsquotienten (s. Kapitel "Auswertungsmethodik") kann die Wirkung eines Therapeutikums auf ein bestimmtes depressives Symptom derzeit noch dann als gut bezeichnet werden, wenn der Remissionsquotient im Verlauf der 3. Behandlungswoche unter 0,5 absinkt (BENTE, ENGELMEIER, HEINRICH, HIPPIUS und W. SCHMITT).

2. Das Medikamente sollte ein möglichst breites antipsychotisches Wirkungsspektrum aufweisen. D.h. nicht nur, daß es innerhalb einer bestimmten Art von Depression möglichst viele Symptome erfaßt, sondern auch, daß es bei Depressionen verschiedener nosologischer Diagnose vergleichbar gut wirkt und auch die Syndromaspekte der depressiven Hemmung und der depressiven Erregtheit gleichermaßen ergreift.

3. Die therapeutisch unerwünschten Wirkungen (Begleitwirkungen, Nebenwirkungen) sollten quantitativ und qualitativ gering ausgeprägt sein. Vor allem schwerwiegende Therapiekomplikationen wie die gerade für Antidepressiva charakteristischen pharmakogenen Delirien (HELMCHEN, HIPPIUS) sollten kaum hervorgerufen werden.

Ob diese geforderten Kriterien von dem Medikament Noxiptilin erfüllt werden, versucht diese Arbeit im folgenden zu klären. Außerdem will sie Auskunft geben, inwieweit die mittels eines bestimmten Dokumentationssystems erarbeiteten Befunde und Ergebnisse mit denen anderer Untersucher, die

das Thymoleptikum nach derselben Methode geprüft haben, übereinstimmen.

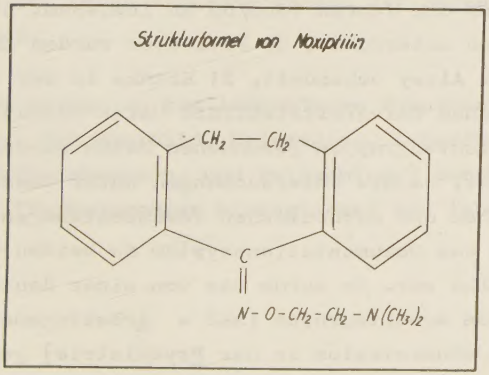
II. Chemie und Pharmakologie von Noxiptilin

A. Chemische Struktur

Bei dem klinisch zu prüfenden Präparat handelt es sich um das 5-(Dimethylaminoäthyl-oxyimino)-5H-dibenzo [a,d] cyclohepta-1,4-dien-hydrochlorid (chemische Kurzbezeichnung: Noxiptilin, Prüfbezeichnung: BAY 1521, Handelsname: Agedal). Es wurde durch Einführung eines basischen Oxyiminorestes in das tricyclische Grundgerüst des 5H-Dibenzo (a,d)-10,11-dihydrocyclohepten-5-ons synthetisiert (AICHINGER, BEHNER, HOFFMEISTER und SCHÜTZ) und liegt in Form seines Hydrochlorids als farbloses, wasserlösliches Pulver vom Schmelzpunkt 186° vor.

Seine chemische Konstitution ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abb. 1: Chemische Strukturformel von Noxiptilin



B. Pharmakologie

HOFFMEISTER, WUTTKE und KRONENBERG führten eingehende tierexperimentelle Untersuchungen mit dem Thymoleptikum Noxiptilin durch. Dabei zeigte sich, daß die Substanz ihrem pharmakologischen Wirkungsspektrum nach insgesamt eine Mittelstellung zwischen dem stärker dämpfenden Amitriptylin einerseits und dem stärker stimulierenden Doibenzepin andererseits einnimmt.

Weiterhin haben die Untersuchungen an Mäusen, Ratten, Katzen und Hunden bei verschiedenartiger Applikation ergeben, daß der Sicherheitsabstand zwischen den pharmakologisch wirksamen und den toxischen Dosen von Noxiptilin so groß ist, daß die Substanz in therapeutischen Dosen ohne schwerere Nebenwirkungen vertragen werden müßte.

III. Methodik

A. Allgemeine Beschreibung der Patientengruppe, Erhebungsmethode und Untersuchungsgang

Noxiptilin wurde in den Jahren 1968/69 an insgesamt 51 depressiven Kranken untersucht. 30 Patienten wurden in der Landesnervenklinik Alzey behandelt, 21 Kranke in der Neuro-Psychiatrischen Universitätsklinik Mainz therapiert. Die in beiden Patientengruppen gewonnenen Daten wurden gemeinsam ausgewertet, da die Untersuchungen unter denselben psychopathologischen und methodischen Voraussetzungen erfolgten und vor allem das Dokumentationssystem in beiden Kollektiven dasselbe war. Es wurde das von einer deutschen und schweizerischen Arbeitsgruppe (AMP = Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) gemeinsam entwickelte AMP-System benutzt (ANGST, BATTEGAY, BENTE, BEUNER, BROEREN, CORNU, DICK, ENGELMEIER, HEIMANN, HEINRICH,

HELMCHEN, HIPPIUS, PÖLDINGER, SCHMIDLIN, W. SCHMITT und WEIS).

Die vier nachstehend erwähnten Bogen standen zur Anamnesen- und Befunderhebung zur Verfügung:

Bogen 1 - Allgemeine Anamnese
Bogen 2 - Krankheitsanamnese
Bogen 3 - Psychischer Befund
Bogen 4 - Somatischer Befund.

Im Anhang sind diese 4 Erhebungsbogen dargestellt.

Bei der Therapie mit Noxiptilin wurde keine Selektion innerhalb der Krankengruppe vorgenommen. Jede Neuaufnahme kam zur Erfassung, sofern sie eine depressive Symptomatik aufwies.

Die Beobachtungszeit erstreckte sich über 30 Tage. Einen Tag vor Beginn der Behandlung wurden allgemeine Anamnese, Krankheitsanamnese sowie psychischer und somatischer Befund mittels der Bogen 1-4 erhoben. Die unter der Therapie mit Noxiptilin aufgetretenen psychopathologischen und körperlichen Veränderungen wurden am 1., 3., 5., 10., 20. und 30. Behandlungstag anhand der Bogen 3 und 4 registriert.

Außerdem wurden an bestimmten Tagen Zusatzuntersuchungen (Gewicht, BSG, Blutbild, Urinstatus, Leberfunktionsprüfungen, Blutdruckmessung und Pulszählung) durchgeführt (s. Kapitel "Veränderungen biologischer und laborklinischer Daten").

B. Nähere Beschreibung der Patientengruppe

1. Diagnostische Gliederung unter Berücksichtigung des Geschlechts

Tab. 1: Verteilung der nosologischen Diagnosen unter Berücksichtigung des Geschlechts bei 51 depressiven Kranken

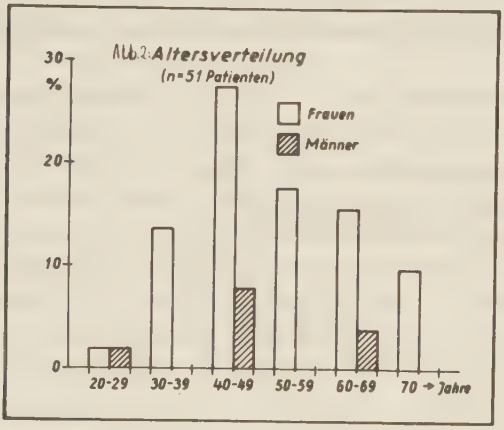
Tab 1 Verteilung der nosologischen Diagnosen unter Berücksichtigung des Geschlechts bei 51 depressiven Kranken

	Cyclothyme (Endog.) Depression	Depression im Involv.-Alter und Klimakterium	Hirnorgan. bedingte depressive Syndrome	Depr. Reaktionen (einschl. Entwicklungen und Versagenszust.)
Frauen	28	9	1	6
Männer	2	0	1	4
	30	9	2	10

In Tabelle 1 ist die diagnostische Gliederung des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung des Geschlechts angegeben. Dabei zeigt sich, daß die Gruppe der endogenen Depressionen am stärksten vertreten ist. Weiterhin fällt auf, daß Depressionen bei Frauen weitaus häufiger vorkommen als bei Männern (44 Erkrankungen gegenüber 7). Dies entspricht Angaben anderer Autoren (BENTE et al., HEINRICH et al., BOETERS et al.).

2. Altersverteilung

Abb. 2: Altersverteilung (n= 51 Patienten)



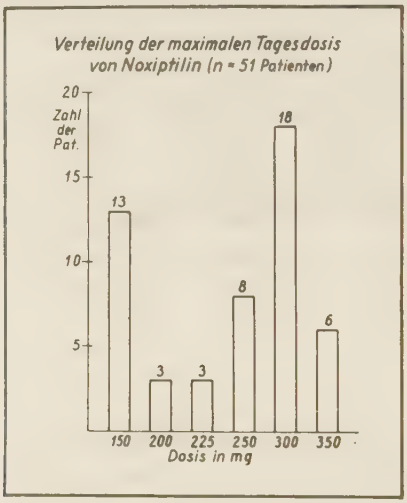
Aus dieser Abbildung ist die Altersverteilung der behandelten Patienten ersichtlich. Entsprechend den Angaben anderer Autoren sind vor allem Kranke des höheren Lebensalters, beginnend mit dem 5. Lebensjahrzehnt, vertreten. (BENTE et al., HEINRICH et al., E. und R.SCHMID-CLAUDY). In der Dekade vom 30. bis 39,Lebensjahr fanden sich 14% der Gesamtpatientengruppe. 82% der untersuchten Patienten entfielen auf die Gruppen höheren Lebensalters.

3. Dosierung

Noxiptilin stand in Tabletten zu 50 mg sowie in Ampullen zu 50 mg zur Verfügung. In 36 Fällen wurde das Medikament nur oral verabreicht. Bei den restlichen 15 Kranken wechselte

die orale Applikation mit der intramuskulären Injektion ab. Die Anfangstagesdosierung betrug meistens 150 mg, verteilt auf 3 Einzeldosen. Niedrigere Anfangstagesdosen (50-100 mg) wurden selten gegeben.

Abb. 3: Verteilung der maximalen Tagesdosis von Noxiptilin (n = 51 Patienten)



Aus obiger Abbildung ist zu entnehmen, daß von den 51 Kranken 13 mit einer täglichen Maximaldosis von 150 mg Noxiptilin auskamen. In 18 Fällen wurden maximal 300 mg des Medikamentes pro die gegeben. Nur in 6 Fällen wurden Tagesdosen von 350 mg und mehr notwendig.

Vergleicht man hierzu die maximalen Tagesdosierungen anderer Untersucher (BENTE et al., BOETERS et al.,ECKMANN et al.), so kann man feststellen, daß am häufigsten Dosen zwischen 100 - 220 mg pro die verwendet wurden. Einige Autoren (E. und R.SCHMID-CLAUDY,VOELKEL,HILDEBRANDT) gebrauchten vornehmlich Tagesmengen von 300 mg und mehr.

In diesem Zusammenhang sei auf das Referat eines Rundgespräches über Noxiptilin hingewiesen (SOMMER und SPIEGELBERG), in dem es bezüglich der Dosierung und Technik der Anwendung heißt:" Zwischen der niedrigsten Dosierung von 25 bzw. 30 mg/die (GAEDE,SPIEGELBERG) und der höchsten Dosierung von 600 mg/die (BENTE,VOELKEL) ergeben sich Tagesdosen von 100 - 220 mg/die. Bei Patienten mit eindeutiger depressiver Symptomatik sollte nicht unter 100-150 mg/die begonnen und konsequent in 2-3 Wochen bis zum Wirkungsoptimum aufgebaut werden. - Zwischen parenteraler und peroraler Anwendung fanden ENGELMEIER sowie SPIEGELBERG keine Unterschiede."

C. Auswertungsmethodik

1. Untersuchte Parameter

a) Remissions- und Manifestationsquotient

Ein Parameter, der von uns zur Untersuchung der Wirksamkeit des Noxiptilin auf für die Depression charakteristische psychopathologische Merkmale angewandt wird, ist der Remissionsquotient. Dieser ergibt sich aus der Häufigkeit eines Symptoms an einem bestimmten Untersuchungstag dividiert durch die Häufigkeit desselben Symptoms vor Therapiebeginn (BENTE,ENGELMEIER,HEINRICH,HIPPIUS und W.SCHMITT). Dabei wird der Intensitätsgrad der Merkmale nicht berücksichtigt; es wird nur angegeben, ob ein Merkmal vorhanden ist oder nicht. Der Quotient ist = 1, solange die Symptom-

häufigkeit im Vergleich zum Ausgangsbefund unverändert bleibt, er wird kleiner als 1 bei einer Rarefizierung der Symptomhäufigkeit und steigt über 1 bei Vergrößerung der Symptomhäufigkeit.

Entsprechend der Ermittlung der Remissionsquotienten für psychopathologische Merkmale werden für Begleitsymptome, die unter der Noxiptilin-Therapie auftreten oder sich verändern, die sogenannten Manifestationsquotienten berechnet.

b) Punktwertsystem

Während bei der Ermittlung des Remissions- und Manifestationsquotienten nur das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein eines Merkmals ausgewertet wird, wird mittels eines bereits von ANGST, JAENICKE, PETER und PÖLDINGER in einer Studie angewandten Punktwertsystems auch die Verminderung bzw. Veränderung des Intensitätsgrades der untersuchten Phänomene zur Beurteilung der Noxiptilin-Wirkung herangezogen. Dabei werden den einzelnen Ausprägungsstufen der Symptome Punktwerte zugeordnet: 0 bedeutet Nichtvorhandensein, des Symptoms, 1 leichte Ausprägung, 2 mittel und 3 schwer ausgeprägtes Symptom. Je für die Tage 0,1,3,5,10,20 und 30 wird für jedes Merkmal der Mittelwert über die Patienten errechnet und der Verlauf während der Beobachtungsperiode dargestellt,

c) Totalscore

Ein weiterer Schritt der Bewertung der Noxiptilin-Wirkung ist die Beurteilung von Symptomkomplexen. Zwei solcher Symptomkomplexe, die sich durch eine besonders große Anzahl von Einzelsymptomen auszeichnen, werden in ihrem Verlauf dargestellt: 1. der für die Ausprägung einer Depression besonders aufschlußgebende Symptomkomplex "Verstimmungen, Gefühlsstörungen" (s. Anhang: Erhebungsbogen 3 -Psychischer

Befund), 2. der für die Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes wichtige Komplex "Vegetative Symptome" (s.Anhang: Erhebungsbogen 4 - Somatischer Befund). Für jeden Patienten werden die in dem bestimmten Komplex vorhandenen Symptome zu einem sogenannten Totalscore aufsummiert, Dabei wird wiederum nach dem obengenannten Punktsystem gewichtet. Die so an den verschiedenen Beobachtungstagen erhaltenen Totalscores werden in Beziehung zum Ausgangswert gesetzt und die Durchschnittswerte aller untersuchten Patienten ermittelt.

2. Statistische Auswertungsmethoden

a) Symmetrie-Test nach MC NEMAR

Die primäre Fragestellung, an welchem Tage nach dem Behandlungsbeginn eine signifikante Abnahme der einzelnen Symptomhäufigkeiten zu verzeichnen ist, läßt sich in dieser Form nicht mit einem statistischen Test adäquat beantworten, da es sich bei diesen Symptomhäufigkeiten bzw. den daraus abgeleiteten RQ-Werten nicht um fortlaufende Beobachtungen an derselben Stichprobe handelt, sondern nur um jeweils neu gezählte Häufigkeiten innerhalb desselben Grundkollektivs.Es ist dabei nicht berücksichtigt,ob es die gleichen Patienten sind, die an den Behandlungstagen 1,3,5,10 usw. das Symptom aufweisen, die es auch vor Beginn der Behandlung zeigten. Für diese Fragestellung mußte daher statt des RQ-Wertes oder der absoluten Häufigkeit der Patienten mit einem bestimmten Symptom für jeden Einzelfall die Veränderung respektive Konstanz des Symptoms von dem Tag vor der Behandlung zu einem bestimmten Stichtag ermittelt werden. Man zählt daher, unabhängig von der Zahl der Fälle, die das Symptom an beiden Vergleichstagen haben oder an beiden nicht haben, die Zahl der Fälle aus, die es verlieren bzw. bei denen es gegenüber dem Tag 0 neu auftritt und testet die Relation dieser beiden Häufigkeiten mit dem

Symmetrietest nach MCNEMAR auf Signifikanz gegen eine Relation 50%:50% (KOLLER). Dieses Verfahren wurde für die depressiven Symptome mit dem Vergleich des 0. gegen den 5. Behandlungstag durchgeführt, für die Nebenwirkungssymptome, die erst zu- und später wieder abnehmen, mit dem Vergleich des 0. gegen den 3. und des 0. gegen den 30. Behandlungstag.

b) WILCOXON-Rang-Test (U-Test nach MANN-WHITNEY)

Um Paare von Symptomen im Verlauf ihrer zeitlichen Häufigkeitsabnahme zu vergleichen, wurden die Unterschiede der RQ-Werte zweier Merkmale mit dem WILCOXON-Rang-Test auf Signifikanz geprüft (KOLLER).

Dieses Verfahren wurde beim Vergleich von verschiedenen Symptomen der eigenen Stichprobe und bei der Gegenüberstellung der eigenen mit gleichartigen Merkmalen in einer anderen ähnlichen Untersuchung von ENGELMEIER et al. angewendet.

c) Rangvarianzanalyse nach FRIEDMANN (FRIEDMANN-TEST)

Handelte es sich beim Vergleich von Symptomverläufen um die Gegenüberstellung von 3 Merkmalen, so wurde der FRIEDMANN-Test angewandt, bei dem über die betreffenden 3 RQ-Werte der Symptome an jedem Tag rangiert und über die 6 Meßtage die Rang-Summe für jedes Symptom gebildet wurde. Das gleiche Verfahren wurde auch angewendet, um die Abnahme des aus den verschiedenen nach ihrem Schweregrad gewichteten Depressionsbeurteilungsmerkmalen gebildeten Totalscores auf Signifikanz zu prüfen und ebenso die Veränderung des nach dem gleichen Prinzip gebildeten Totalscores für die vegetativen Begleiterscheinungen. Dabei wurden für jede Person die Differenzen zum Ausgangswert gebildet, diese über die 6 Meßtage rangiert, für jeden Tag über die 51 Patienten addiert und die Rangsummen auf Unterschiede getestet.

d) t-Test für verbundene Stichproben

Für den Vergleich der annähernd normal verteilten Meßwerte von Pulsfrequenz und Körpergewicht vor und nach der Behandlung konnte der parametrische t-Test für verbundene Stichproben (KOLLER) angewendet werden, wobei die Differenz der Mittelwerte zwischen dem 0. und 30. Behandlungstag auf Signifikanz gegen 0 geprüft wurde.

e) Einfache Varianzanalyse

Der Blutdruck war an mehreren Meßtagen ermittelt worden, so daß hier der Unterschied zwischen den durchschnittlichen Meßergebnissen mit der einfachen Varianzanalyse (KOLLER) auf Signifikanz geprüft wurde, indem die Varianz zwischen den Tagen an der Varianz innerhalb der Tage getestet wurde.

Als Signifikanzgrenze wurde jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von p= 0,05 verwendet.

IV. Ergebnisse der Untersuchungen

A. Beurteilung des Therapieerfolges mittels des Remissionsquotienten

1. Übersicht über die RQ-Berechnungen

Zunächst wird die Wirksamkeit des Noxiptilin auf für die Depression charakteristische psychopathologische Merkmale mittels des Remissionsquotienten untersucht.

Tabelle 2 zeigt die Remissionsquotienten besonders wichtiger Einzelphänomene depressiver Syndrome.

Tab. 2: RQ-Berechnungen für psychopathologische Merkmale unter Noxiptilin

RQ-Berechnungen für psychopatholog. Merkmale unter Noxiptilin-Therapie

		1.	3.	5.	10.	20.	30.	Behandl.-Eg
deprimiert / traurig	abs	51	50	48	47	37	19	
	RQ	1,0	0,98	0,94	0,92	0,73	0,37	
hoffnungslos / verzweifelt	abs.	30	26	26	18	11	8	
	RQ	0,96	0,89	0,89	0,58	0,35	0,25	
ängstlich	abs.	34	33	33	29	29	22	
	RQ	0,94	0,91	0,91	0,80	0,80	0,61	
Störung der Vitalgefühle	abs.	27	28	24	22	15	9	
	RQ	0,96	1,0	0,86	0,78	0,53	0,32	
Gefühl der Gefühlslosigkeit	abs.	11	11	10	8	5	2	
	RQ	0,91	0,91	0,83	0,66	0,41	0,16	
Antriebsminderung	abs	51	50	43	44	27	22	
	RQ	1,0	0,98	0,84	0,86	0,53	0,43	
Denkhemmung	abs	24	23	19	15	11	9	
	RQ	0,96	0,92	0,76	0,60	0,44	0,36	
Konzentrationsstör	abs	45	37	27	24	14	10	
	RQ	1,0	0,82	0,60	0,53	0,31	0,22	
innerlich unruhig	abs	33	31	29	28	23	18	
	RQ	0,97	0,91	0,85	0,82	0,67	0,55	
klagsam / jammerig	abs	16	16	13	10	3	4	
	RQ	0,84	0,84	0,68	0,52	0,15	0,21	
Insuffizienzgefühl	abs	41	39	34	33	20	12	
	RQ	1,0	0,95	0,83	0,80	0,49	0,29	
Kontaktminderung	abs	48	46	43	38	26	19	
	RQ	0,97	0,93	0,87	0,76	0,53	0,38	
Krankheitsgefühl	abs	46	46	40	42	32	21	
	RQ	1,02	1,02	0,88	0,93	0,71	0,46	
Suicidtendenzen	abs	28	20	6	1	2	3	
	RQ	0,90	0,64	0,19	0,03	0,06	0,09	
Schlafstörungen	abs	41	36	36	34	24	21	
	RQ	0,96	0,83	0,83	0,79	0,55	0,48	
Appetitminderung	abs	46	42	40	31	21	16	
	RQ	0,97	0,89	0,85	0,65	0,44	0,34	
Denkeinengung	abs	28	27	25	23	18	9	
	RQ	1,03	1,0	0,92	0,86	0,66	0,33	
depr. Wahn	abs	5	5	5	5	3	2	
	RQ	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	0,4	
Tagesschwankungen	abs	30	28	25	25	14	11	
	RQ	1,0	0,93	0,83	0,83	0,46	0,36	
Zwangsphänomene	abs.	10	10	9	9	5	5	
	RQ	1,0	1,0	0,9	0,9	0,5	0,5	

Beginn der Rückbildung ↑ 50%-Grenze d. Rückbild ↑

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Rückbildung der meisten depressiven Symptome bereits zwischen dem 1. und 3. bzw. 5. Behandlungstag einsetzt. Sogar ein beginnender Rückgang der Zwangsphänomene ist bereits zwischen dem 3. und 5. Behandlungstag festzustellen. Lediglich depressive Wahnformen blassen erst zwischen dem 10. und 20. Applikationstag ab; allerdings ist hier die Zahl der Fälle zu gering, um eine sichere Aussage machen zu können.

Zur Prüfung, ob diese anhand der RQ-Berechnungen in der Übersichtstabelle augenscheinliche Rückbildung der Merkmale auch statistisch signifikant ist, wird nunmehr die Symptomabnahme von Tag 0 zu Tag 5 anhand der absoluten Häufigkeiten nach dem Symmetrietest nach MCNEMAR getestet. Da sich eine Signifikanzprüfung bei all den Merkmalen erübrigt, die bei keinem Patienten neu auftreten, wird er nur bei denjenigen Symptomen angewendet, die bei der Gegenüberstellung 0.Tag/5. Tag neben der hauptsächlich zu erwartenden Tendenz von + nach - auch die umgekehrte Tendenz von - nach + zeigen, d.h., die bei einer bestimmten Anzahl von Patienten am 5. Tag erstmals auftreten. Solche Merkmale sind:"ängstlich", "Konzentrationsstörungen", "innerlich unruhig","klagsam/jammerig","Schlafstörungen", "Appetitminderung" und "Tagesschwankungen". Wie die nach dem obengenannten Test ausgewerteten Tabellen (1a-g) im Anhang zeigen, finden sich für diese Symptome statistisch signifikante Minderungen am 5. Behandlungstag gegenüber dem Tag vor Therapiebeginn. Eine eindeutige Tendenz im Sinne einer Abnahme der am Tag 0 erfaßten Absolutzahlen ist am 5. Tag bei folgenden Symptomen nachzuweisen:"depriniert traurig","hoffnungslos verzweifelt","Störung der Vitalgefühle","Gefühl der Gefühllosigkeit","Antriebsminderung", "Denkhemmung","Insuffizienzgefühl",Kontaktminderung", "Krankheitsgefühl","Suicidtendenzen", "Denkeinengung" und "Zwangsphänomene". - Letztlich läßt sich also die anfäng-

liche Feststellung, daß spätestens am 5. Behandlungstag eine merkliche Rückbildung der geprüften Phänomene - mit Ausnahme der depressiven Wahnformen - einsetzt, aufrechterhalten.

Die 50%-Grenze der Rückbildung wird von fast der Hälfte der Merkmale zwischen dem 10. und 20. Applikationstag und von fast der anderen Hälfte zwischen dem 20. und 30. Applikationstag erreicht. Wenn man in Erwägung zieht, daß möglicherweise einige dieser unter die letztgenannte Gruppe fallenden Merkmale die 50%-Grenze der Rückbildung bereits am 21. Behandlungstag erreichen, so kann man feststellen, daß das in der Einleitung als Kriterium für die gute Wirksamkeit eines Antidepressivums auf ein bestimmtes Symptom geforderte Absinken des RQ im Verlaufe der 3. Behandlungswoche auf unter 0,5 bei den meisten das Bild einer Depression wesentlich bestimmenden Merkmalen eingetreten ist. Lediglich bei den Symptomen "Ängstlichkeit" und "innere Unruhe" liegen am 30. Behandlungstag die Remissionsquotienten noch über 0,5.

Besonders gut gebessert wurden in der untersuchten Patientengruppe die Merkmale "hoffnungslos/verzweifelt" (RQ am 30. Behandlungstag = 0,25), "Gefühl der Gefühllosigkeit"(RQ am 30. Behandlungstag = 0,16),"klagsam/jammerig" (RQ am 30. Behandlungstag=0,21) und vor allem "Suicidtendenzen" mit einem RQ am 30. Behandlungstag von 0,09.

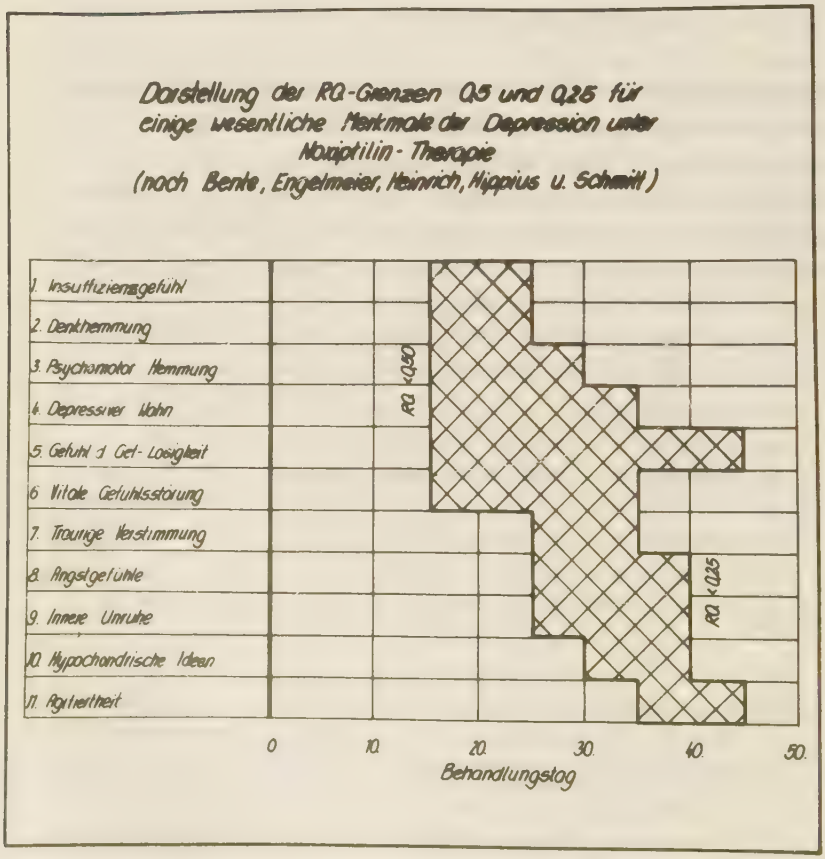
Vergleicht man rein optisch anhand der RQ-Berechnungstabellen dieses Wirkungsspektrum des Noxiptilin mit dem von DENTE,ENGELMEIER,HEINRICH,HIPPIUS und SCHMITT mittels derselben Methode erfaßten Spektrum des Melitracen, so scheint sich in unserer Patientengruppe ein etwas früher einsetzender Beginn der Phase der Aktivierung von Handelns- und Erlebensbereitschaft im Sinne der Verminderung depressiver Herabgestimmtheit (HEINRICH) anzudeuten. Testet man

jedoch die Reihen der eigenen Remissionsquotienten und die der Vergleichsgruppe auf Signifikanz der Unterschiede mit dem WILCOXON-Rang-Test (U-Test nach MANN-WHITNEY), so ergeben sich insgesamt für kein Merkmal signifikante Unterschiede im Hinblick auf den durchschnittlichen Therapieerfolg über die Behandlungsdauer (s.Tab. 2 a-k im Anhang). - Ein initialer Dämpfungseffekt, wie er bei der Therapie mit Melitracen zu beobachten war, konnte in der hier mit Noxiptilin behandelten Patientengruppe nicht erkannt werden.

2. Beschreibung der RQ-Profile unter Noxiptilin und Vergleich mit den Ergebnissen einer Gemeinschaftsuntersuchung

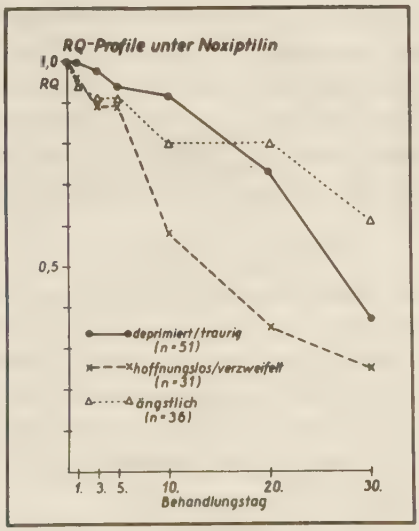
Nach der Übersicht über die Änderungen der RQ-Werte aller wesentlichen depressiven Symptome unter Noxiptilin-Therapie sollen nun im einzelnen die RQ-Profile näher betrachtet werden. Dabei wird des öfteren zum optischen Vergleich auf die nachfolgende Abbildung hingewiesen, die uns eine Darstellung der RQ-Grenzen 0,5 und 0,25 für einige wesentliche Merkmale der Depression unter Noxiptilin-Therapie zeigt und anhand der mittels desselben Dokumentationssystems erarbeiteten Ergebnisse einer Gemeinschaftsuntersuchung von BENTE, ENGELMEIER, HEINRICH, HIPPIUS und W. SCHMITT angefertigt wurde.

Abb. 4: Darstellung der RQ-Grenzen 0,5 und 0,25 für einige wesentliche Merkmale der Depression unter Noxiptilin-Therapie (nach BENTE, ENGELMEIER, HEINRICH, HIPPIUS und W. SCHMITT).



Die RQ-Profile einiger Merkmale unserer Untersuchung sollen im folgenden optisch zusammengestellt und in ihrem unterschiedlichen Verlauf diskutiert werden. Dies ist zunächst für die 3 Symptome "deprimiert/traurig","hoffnungslos/verzweifelt" und "ängstlich" erfolgt.

Abb. 5: RQ-Profile unter Noxiptilin für die Symptome "deprimiert/traurig","hoffnungslos/verzweifelt" und "ängstlich"



Das RQ-Profil des Merkmals "deprimiert/traurig" läßt eine Überschreitung der 0,5-Grenze zwischen dem 2o. Und 30.Behandlungstag erkennen. Dies entspricht genau dem Resultat

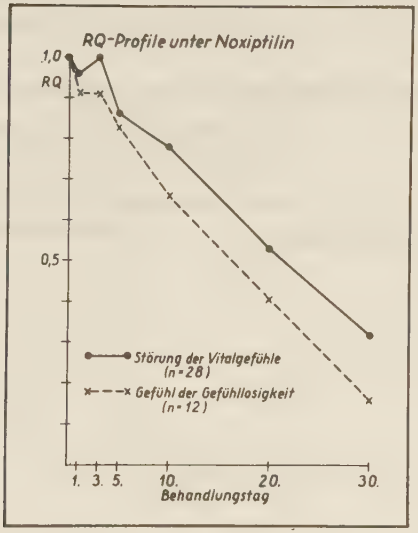
der obengenannten vergleichbaren Gemeinschaftsuntersuchung an den 5 Psychiatrischen Universitätskliniken Berlin, Erlangen, Essen, Homburg/Saar und Mainz. Für dasselbe Symptom findet sich am Ende der 30-tägigen Behandlungs- und Beobachtungszeit bei unserer Patientengruppe ein RQ von 0,37. Ein noch besseres Ergebnis kann erzielt werden, wenn man die Therapie über 30 Tage hinaus fortsetzt, wie der Befund der Vergleichsgruppe zeigt: Hier ergibt sich für die traurige Verstimmung zwischen dem 30. und 40. Behandlungstag ein RQ von nurmehr 0,25.

Letztgenannter Wert wird in unserer Patientengruppe von dem Merkmal "hoffnungslos/verzweifelt" bereits am 30. Tag erreicht, so daß man eine weitaus günstigere Beeinflussung dieses Symptoms im Vergleich zur traurigen Verstimmung konstatieren kann, zumal auch die 50%-Grenze der Rückbildung bereits zwischen dem 10. und 20. Applikationstag überschritten wird.

Hingegen scheint die anxiolytische Wirkung von Noxiptilin in unserer Patientengruppe nicht so deutlich ausgeprägt. Hier war am 30. Behandlungstag nur ein RQ von 0,61 zu registrieren, während bei der Vergleichsgruppe bereits zwischen dem 20. und 30. Behandlungstag ein RQ von 0,5 erzielt worden war, der dann am 40. Behandlungstag schon auf 0,25 abgesunken war.

Dieser unterschiedliche Therapieeinfluss auf die drei genannten Symptome wird statistsch bestätigt durch das auf den 5%-Niveau signifikante Ergebnis des FRIEDMANN-Tests (Tab. 3 im Anhang), aus dem hervorgeht, daß das Merkmal "depressiv", über alle Behandlungstage betrachtet, durchschnittlich die höchsten RQ-Werte hat, während "hoffnungslos" insgesamt am stärksten zurückgeht und "ängstlich" dank seiner relativ geringen Niveauveränderung eine mittlere Rangsumme erzielt.

Abb.6: RQ-Profile unter Noxiptilin für die Symptome "Störung der Vitalgefühle" und "Gefühl der Gefühllosigkeit"

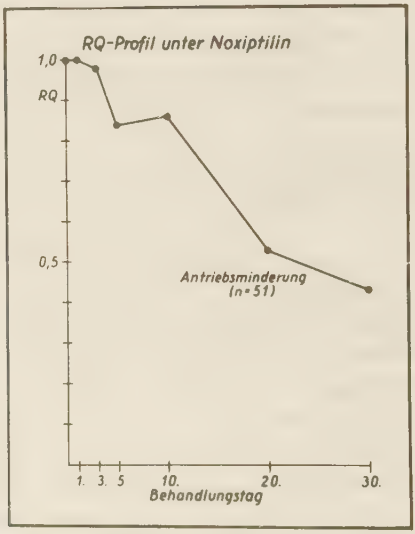


Die beiden Kurven der Abbildung 6 verlaufen etwa parallel zueinander, wobei die RQ-Werte des Symptoms "Gefühl der Gefühllosigkeit" im niedrigeren Bereich liegen, was jedoch nach dem WILCOXON-Rang-Test nicht signifikant ist (vgl. Tab. 4 im Anhang). Bezüglich dieses Merkmals fällt ein deutlich schlechteres Ergebnis in der Vergleichsgruppe auf; Während dort ein RQ von 0,25 erst zwischen dem 40. und 50.Behandlungstag erreicht wird, ist in unserer Gruppe der RQ bereits am 30.Behandlungstag auf 0,16 abgesunken.

Allerdings ist festzustellen, daß die Zahl der betroffenen Patienten (n=12) verhältnismäßig niedrig war.

Bei dem Merkmal "vitale Gefühlsstörung" ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

Abb.7: RQ-Profil unter Noxiptilin für das Symptom "Antriebsminderung"



Unter dem Terminus "Antriebsminderung" sind die Merkmale "antriebsarm" und "antriebsgehemmt" zusammengefaßt. Bei allen 51 untersuchten Patienten war das Symptom "Antriebsminderung" in einer der beiden Ausprägungsformen vorhanden.

Der Abfall des RQ bis zu 0,43 am 30. Tag ist zwar deutlich, jedoch die Wirkung des Noxiptilin auf dieses Symptom trat in unserer Patientengruppe verzögert ein. Dies ergibt sich aus dem Vergleich mit den RQ-Werten des entsprechenden, unter dem Begriff "psychomotorische Hemmung" geführten Merkmals in der Gemeinschaftsuntersuchung.

Abb.8: RQ-Profil unter Noxiptilin für die Symptome "Denkhemmung" und "Denkeinengung"

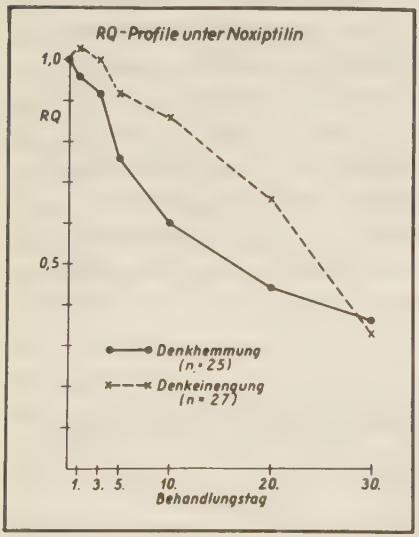


Abb.9 (Text s.Seite 24)

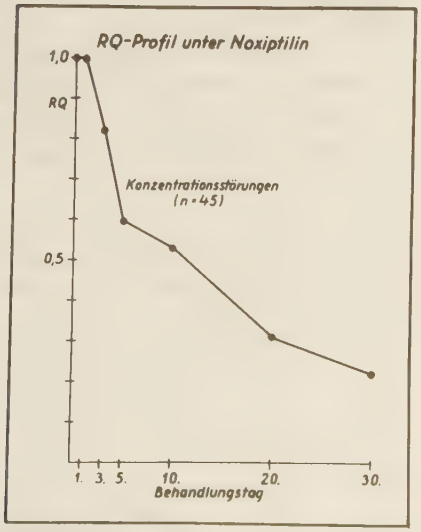
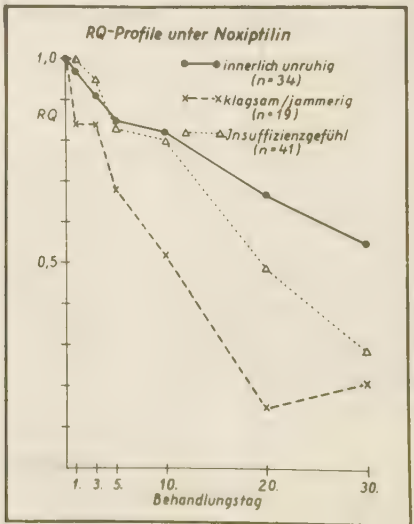


Abb.9: RQ-Profil unter Noxiptilin für das Symptom "Konzentrationsstörungen"

Bei den Merkmalen "Denkhemmung" und "Konzentrationsstörungen" wurde entsprechend den Ergebnissen der Vergleichsgruppe die 50%-Grenze der Rückbildung zwischen dem 10. und 20. Behandlungstag erreicht. Vor allem Konzentrationsstörungen, die vor Behandlungsbeginn bei 45 Patienten nachweisbar waren, gingen unter Noxiptilin deutlich an Häufigkeit zurück. Am 30. Behandlungstag klagten nur noch 1o Patienten über Konzentrationsschwäche. Es ist auffallend, daß der RQ sich in den ersten 5 Tagen in erheblichem Maße verringerte; nach dem 5. Behandlungstag verläuft die Abstiegskurve dann etwas flacher. Der Vergleich der Profile für "Denkhemmung", "Denkeinengung" (Abb.8) und "Konzentrationsstörungen" (Abb.9) ergibt einen auf dem 5%-Niveau signifikanten Unterschied der durchschnittlichen RQ-Werte über die Zeit, wobei "Denkeinengung" wohl eine besonders geringe Rückbildungsneigung zeigt, während die "Konzentrationsstörungen" am meisten abnehmen (vgl. Tab. 5 im Anhang).

Abb. 10: RQ-Profile unter Noxiptilin für die Synptome "innerlich unruhig", "klagsam/jammerig" und "Insuffizienzgefühl"

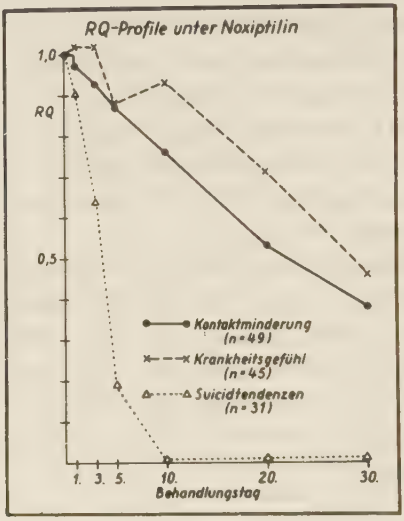


Für die Merkmale "innerlich unruhig","klagsam/jammerig" und "Insuffizienzgefühl" ergaben sich am 30. Applikationstag Remissionsquotienten von 0,55, 0,21 und 0,29.Das unterschiedliche Profilniveau dieser drei Merkmale ist nach dem FRIEDMANN-Test auf dem 1%-Niveau signifikant (vgl. Tb. 6 im Anhang).Es erscheint nicht verwunderlich, daß gerade das Phänomen der inneren Unruhe durch ein Thymoleptikum in der hier verwandten Dosierung nicht so deutlich beeinflußt wird, wie dies für andere depressive Erscheinungsbilder gilt. Aus diesen Befunden könnte geschlossen werden, daß die psychomotorisch stimulierenden Effekte des Noxiptilin etwas stärker ausgeprägt sind als seine sedierenden. Dafür spricht auch die bereits erwähnte relativ geringe anxiolytische Wirkung. Diese Auffassung stimmt nicht mit der üblichen Einordnung des Noxiptilin in das Schema von KIELHOLZ, wo das Medikament eine Mittelstellung einnimmt (BENTE et al., PÖLDINGER und PETER), überein.Sie würde eine Verschiebung zur psychomotorisch aktivierenden Seite hin bedeuten.

Die verhältnismäßig günstige Beeinflussung des Merkmals "klagsam/jammerig" kontrastiert mit obiger Feststellung auf den ersten Blick. Die Besserung dieser Verhaltensweise ist jedoch offenbar Funktion einer günstigen Beeinflussung anderer depressiver Störungen, aus denen die Klagsamkeit resultiert. Bei der inneren Unruhe der depressiven Kranken könnte es sich dagegen um eine primäre Störung handeln,die nicht als Reaktion auf andere depressive Grundbeeinträchtigungen aufzufassen wären.

Die genannten drei Symptome stimmen bezüglich ihres RQ-Verlaufs - von minimalen Differenzen abgesehen - mit denen der Vergleichsgruppe überein.

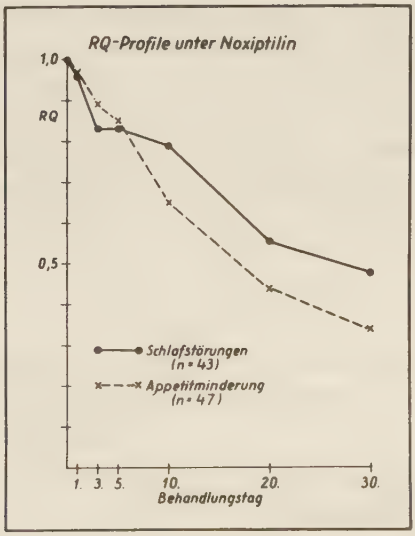
Abb. 11: RQ-Profile unter Noxiptilin für die Merkmale "Kontaktminderung","Krankheitsgefühl" und "Suicidtendenzen"



Eine auffällige Verringerung der bei Behandlungsbeginn festgestellten Suicidtendenzen ergibt sich nach unseren Registrierungen schon innerhalb der ersten 5 Behandlungstage. Am 30. Behandlungstag waren die Suicidtendenzen so gering geworden, daß sich ein RQ von nur 0,09 ergab. Die Merkmale "Kontaktminderung" und "Krankheitsgefühl" wurden weniger günstig beeinflußt; die entsprechenden RQ am 30. Applikationstag waren 0,38 und 0,46. Die Besserungskurven verlau-

fen hier wesentlich flacher als bei der Veränderung der Suicidtendenzen unter Noxiptilin. - Der Unterschied ist nach dem FRIEDMANN-Test auf dem 1%-Niveau signifikant (vgl.Tab. 7 im Anhang).

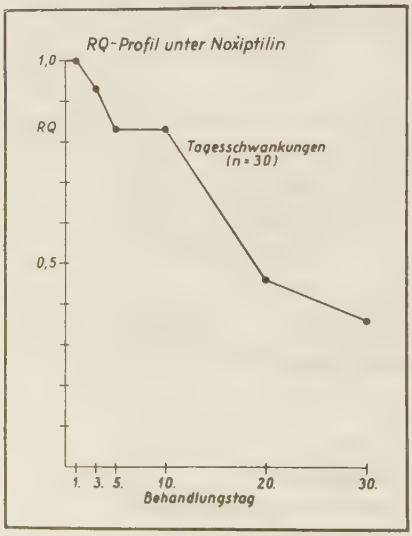
Abb. 12: RQ-Profile unter Noxiptilin für die Merkmale "Schlafstörungen" und "Appetitminderung"



Aus Abbildung 12 geht hervor, daß "Schlafstörungen" und "Appetitminderung", die bei 43 bzw. 47 Kranken festgestellt werden konnten, innerhalb von 30 Tagen nicht in dramatischer Weise verringert wurden. Die RQ betrugen 0,48 und 0,34. Vor allem die Schlafstörungen (Einschlaf- und Durchschlafstörungen) erwiesen sich als verhältnismäßig hartnäckig, unterscheiden sich jedoch nicht signi-

fikant vom Verhalten des Appetits (vgl. Tab. 8 im Anhang). Die weniger günstige Beeinflussung der Schlafstörungen stützt den Hinweis, daß in den verwandten Dosierungen die sedierende Wirksamkeitskomponente des Noxiptilin relativ gering ausgeprägt ist.

Abb. 13: RQ-Profil unter Noxiptilin für das Symptom "Tagesschwankungen"



Tagesschwankungen des Befindens fanden sich bei 30 Kranken. Sie verringerten sich bis zum 30,Behandlungstag (RQ = 0,36), ohne daß es innerhalb der Beobachtungsfrist zu einer völligen Ausgleichung der Befindlichkeiten in den verschiedenen Tageshälften gekommen wäre.

Anankastische Phänomene (Zwangsgedanken, Zwangshandlungen) waren bei 10 Kranken nachzuweisen. Es gelang innerhalb von 30 Tagen unter Noxiptilin in 5 Fällen eine Freiheit von anankastischen Symptomen zu erzielen (RQ = 0,5).

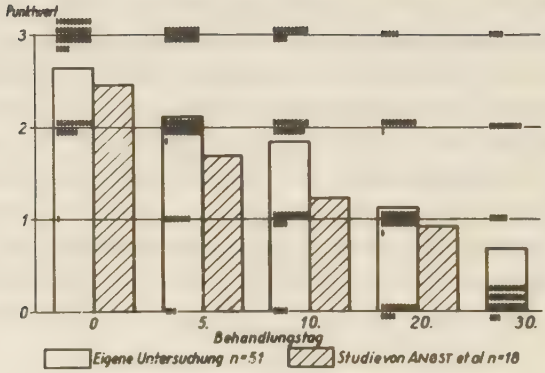
Nur in 5 Fällen waren depressive Wahnformen (hypochondrischer Wahn, Versündigungs- bzw. Verarmungswahn) nachzuweisen. Am Ende der 30tägigen Behandlungs- und Beobachtungsperiode wiesen noch 2 Kranke depressive Wahninhalte auf. Bei den 3 restlichen Patienten waren entsprechende Phänomene nicht mehr zu registrieren. Ein Vergleich mit der Gemeinschaftsuntersuchung, wo die 50%-Grenze der Rückbildung der depressiven Wahnformen unter Noxiptilin zwischen dem 10. und 20. Behandlungstag verzeichnet wird, ist wegen der geringen Zahl der Fälle bei meiner Gruppe statistisch unergiebig.

B. Beurteilung des Therapieerfolges mittels eines Punktwertsystems sowie mittels des Totalscores und Vergleich mit einer Studie von ANGST et al.

Das in dem Kapitel "Auswertungsmethodik" beschriebene Punktwertsystem erlaubt es, die Verminderung des Intensitätsgrades der untersuchten Phänomene zur Beurteilung des Therapieerfolges heranzuziehen.

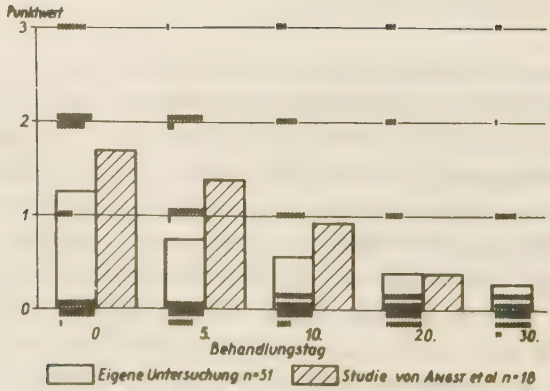
In den folgenden 6 Abbildungen sind die nach diesem System für die jeweiligen Untersuchungstage errechneten Mittelwerte einiger besonders wichtiger depressiver Symptome graphisch dargestellt und zum Vergleich die nach demselben Punktsystem erarbeiteten Werte aus einer Studie von ANGST, JAENICKE, PETER und PÖLDINGER eingezeichnet. Außerdem ist die Verteilung der einzelnen Fälle entsprechend ihrem Ausprägungsgrad an den verschiedenen Behandlungstagen mit angegeben. - Da die Verteilung der Einzelwerte aus der Studie von ANGST et al. nicht vorlagen, ist ein statistischer Vergleich nicht möglich.

Abb. 14



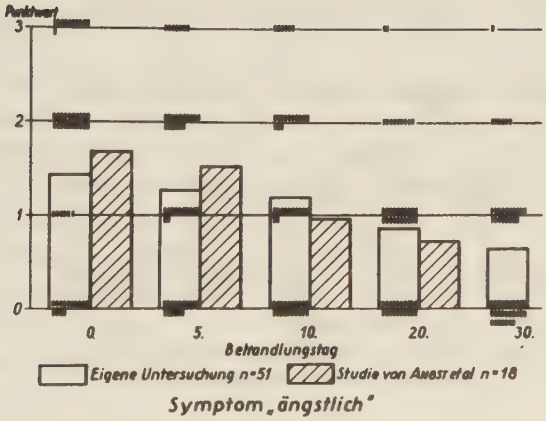
Symptom „deprimiert / traurig"

Abb. 15



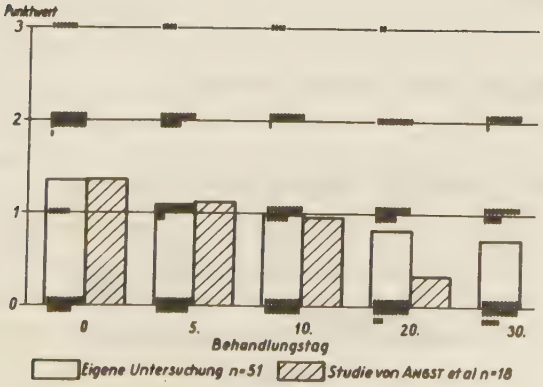
Symptom „hoffnungslos / verzweifelt"

Abb. 16



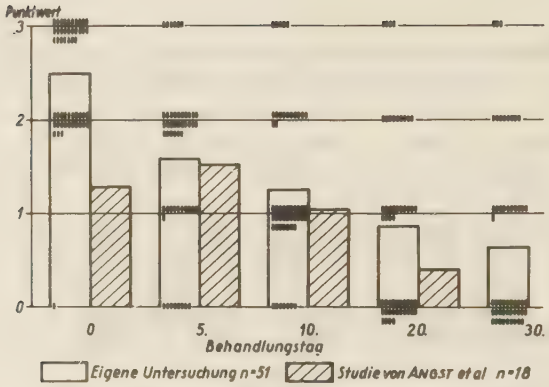
Symptom „ängstlich"

Abb. 17



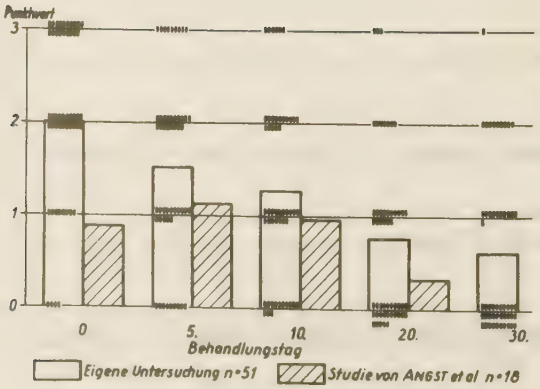
Symptom „innerlich unruhig"

Abb. 18



Symptom „Antriebsminderung"

Abb. 19



Symptom „Kontaktminderung"

Abb. 14-19:
Die an den verschiedenen Untersuchungstagen errechneten Mittelwerte des Intensitätsgrades für bestimmte depressive Symptome unter Noxiptilin-Therapie. Vergleich eigene Untersuchungen mit denen von ANGST et al. Zusätzlich ist für die eigene Gruppe die Verteilung der einzelnen Fälle entsprechend ihrem Intensitätsgrad eingezeichnet.

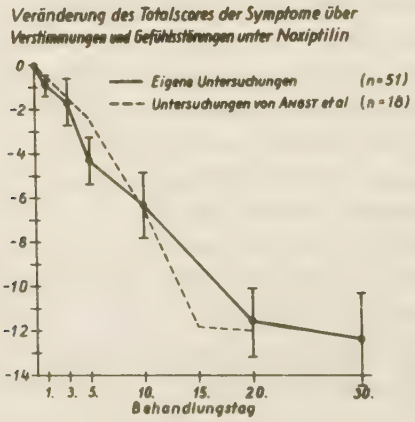
Wie die Abbildungen erkennen lassen, findet sich in unserer Patientengruppe durchweg eine kontinuierliche Abnahme des Mittelwertes vom 0. bis zum 30.Tag hin, d.h. die Säulen, die die Mittelwerte darstellen, werden zum Behandlungsende hin immer niedriger. Entsprechend zeichnet sich während der Beobachtungszeit eine Verlagerung der Häufigkeitsverteilung der Symptome auf der Intensitätsskala ab in dem Sinne, daß am Anfang der Behandlung bei relativ vielen Patienten die Merkmale schwer oder mittelschwer ausgeprägt sind und dann gegen Ende der Therapie bei den meisten Patienten die Ausprägungsstufe 0 erreicht wird.

Für die Merkmale "deprimiert/traurig","hoffnungslos/verzweifelt" und "ängstlich"finden sich beim Vergleich mit der Studie von ANGST et al. ähnliche Höhendifferenzen der Säulen zwischen den verschiedenen Untersuchungstagen, wobei beim zuerst erwähnten Symptom die Ausgangswerte in der Vergleichsstudie niedriger, bei den beiden letztgenannten Phänomenen die Ausgangswerte höher liegen. - Bei dem Merkmal "innerlich unruhig" zeigt sich am 20.Behandlungstag in der ANGST-Studie ein deutlich geringerer Mittelwert gegenüber unserem Befund. - Weiterhin kann in dieser Studie bei den Symptomen "Antriebsminderung"und "Kontaktminderung" ein Anstieg des Mittelwertes bis zum 5. Behandlungstag registriert werden, ehe eine allmähliche Abnahme einsetzt. Diese genannten Unterschiede könnten im Sinne einer mehr psychomotorisch sedierenden Wirkung des Noxiptilin gewertet werden, was, wie bereits erörtert,

unseren Feststellungen nicht entspricht. Jedoch könnte man für diese Abweichungen auch eine größere Streuung der Symptomverteilung auf der Intensitätsskala bei der Vergleichsstudie verantwortlich machen.

Ein weiterer optischer Vergleich bietet sich in der Gegenüberstellung der beiden Totalscore-Profile für Verstimmungen und Gefühlsstörungen an. Projiziert man das bei unserer Patientengruppe ermittelte Totalscore-Profil in die Abbildung der Vergleichsstudie hinein, so läßt sich an den beiden Noxiptilin-Kurven kein wesentlicher Unterschied erkennen. Der in der Studie von ANGST et al. steilere Abfall der Kurve am 15. Behandlungstag muß vernachlässigt werden, da in unserer Gruppe am 15. Behandlungstag keine Befunderhebung vorgenommen wurde.

Abb.20: Veränderung des Totalscores der Symptome über Verstimmungen und Gefühlsstörungen unter Noxiptilin. Vergleich eigene Untersuchungen / Untersuchungen von ANGST et al. Dargestellt ist der Mittelwert der Differenzen zum Tag 0 und die Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$).



Zusammenfassend können die Ergebnisse aufgrund der Symptombeurteilung und aufgrund der Beurteilung von Symptomkomplexen mittels eines Punktwertsystems dahingehend interpretiert werden, daß Noxiptilin alle wesentlichen depressiven Symptome günstig beeinflußt; und zwar nicht in drastischer Weise, sondern mit allmählich sich manifestierender Wirkung. Das jeweilige psychopathologische Merkmal wird von seiner schwersten Ausprägungsform stufenweise zum leichtesten Intensitätsgrad geführt, ehe es schließlich überhaupt nicht mehr in Erscheinung tritt. Diese kontinuierliche Besserung der Gesamtverstimmung erweist sich, wie der durchgeführte FRIEDMANN-Test zeigt, als statistisch signifikant: $V = 146{,}362 > \chi^2_{0{,}01;\ 5}$ (vgl.Tab.9 im Anhang).

C. Begleitwirkungen von Noxiptilin

Die Begleiteffekte des Noxiptilin sind im wesentlichen charakteristisch für die Gruppe der trizyklischen Thymoleptika.

Abb.21: Begleitwirkungen unter Noxiptilin (n=51)

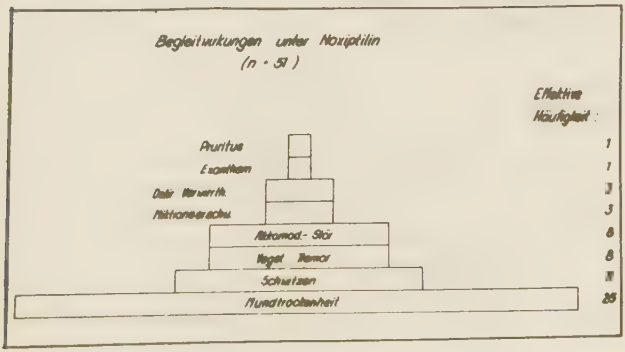
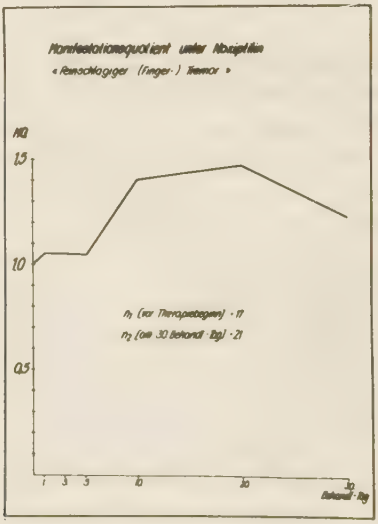


Abbildung 21 läßt die einzelnen pharmakogenen Begleitwirkungen und ihre effektive Häufigkeit bei den 51 untersuchten Patienten erkennen. Unter effektiver Häufigkeit wird die Zahl der Fälle verstanden, bei denen unter der Noxiptilin-Therapie ein betreffendes Begleitsymptom neu aufgetreten oder eine, wenn auch meist nur vorübergehende, Verstärkung der bereits vor Behandlungsbeginn bestehenden vegetativen Symptome eingetreten ist. Vegetative Symptome, die vor Therapiebeginn bestanden und sich dann unter Noxiptilin besserten, wurden verständlicherweise in dieser Abbildung nicht berücksichtigt.

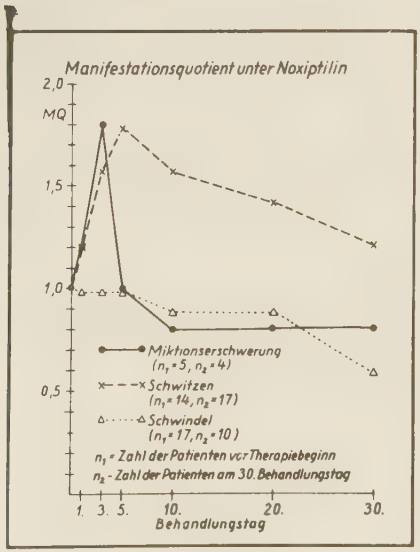
Zur näheren Erläuterung des Verlaufs der Begleitsymptome während der 30tägigen Noxiptilin-Behandlung wurden für einige vegetative Erscheinungen entsprechend der Ermittlung der RQ für psychppathologische Merkmale die Manifestationsquotienten berechnet und graphisch dargestellt.

Abb. 22: Manifestationsquotient unter Noxiptilin für das Begleitsymptom "feinschläiger (Finger-)Tremor"



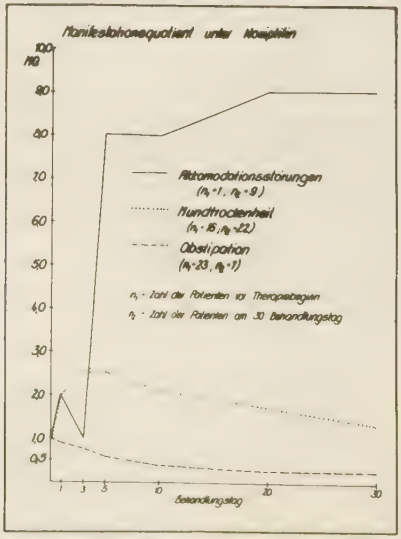
Diese Abbildung zeigt, daß 17 Patienten bei Behandlungsbeginn einen feinschlägigen (Finger-)Tremor aufwiesen, der dann unter Noxiptilin am 20.Behandlungstag bei 25 Patienten nachweisbar war und schließlich am Ende der Therapie nur noch bei 21 Kranken zu registrieren war (Manifestationsquotient 1,23). Bereits am 3. Behandlungstag war die Zunahme nach dem MCNEMAR-Test signifikant (s. Anhang Tab.10a).

Abb. 23: MQ-Profile unter Noxiptilin für die vegetativen Symptome "Miktionserschwerung","Schwitzen" und "Schwindel"



Vor Beginn der Therapie mit Noxiptilin wurden Miktionserschwerungen in 5 Fällen angegeben, am 3. Behandlungstag war die Zahl der Fälle mit derartigen Störungen signifikant auf 8 angestiegen (vgl.Tab. 10b im Anhang), am 5. Behandlungstag wurde die Ausgangszahl von 5 Patienten wieder erreicht. Am 30. Behandlungstag klagten nur noch 4 Kranke über Miktionserschwerungen. - 14 Kranke klagten über hyperhidrotische Zustände vor Therapiebeginn, am 30. Behandlungstag gaben 17 Patienten diese Störungen an, wobei sie aber nur bei 7 neu aufgetreten waren, während bei 4 Patienten das Symptom verschwunden war, so daß der McNEMAR-Test für den Vergleich 0.gegen 30. Tag nicht signifikant war (Tabl. 10c im Anhang). Das Manifestationsmaximum für die Hyperhidrosis lag mit 25 Fällen am 5. Behandlungstag, der Anstieg war aber bereits am 3. Tag signifikant (Tab. 10 c).- Offenbar ist Noxiptilin insofern recht gut verträglich, als es während der 30tägigen Behandlungsperiode zu einer Verringerung der Manifestationshäufigkeit von Schwindelzuständen kam. Vor Behandlungsbeginn klagten 17 Kranke über diese Störungen, am Behandlungsende waren es nur 10 Patienten, die über Schwindel berichteten, was statistisch signifikant ist (vgl. Tabl. 10 d im Anhang).

Abb.24: MQ-Profile unter Noxiptilin für die vegetativen Symptome "Akkomodationsstörungen","Mundtrockenheit" und "Obstipation"



In Übereinstimmung mit Befunden bei vergleichbaren Thymoleptika kommt es unter der Einwirkung von Noxiptilin zu Akkomodationsstörungen, wobei ein Manifestationsanstieg erst am 5. Behandlungstag erreicht wird, während am 3. Tag noch kein Anstieg nachweisbar ist. Vor Beginn der Behandlung hatte nur ein Patient Fusinnsstörungen, am 30. Behandlungs. waren es 9 Kranke, die über eine entsprechende Visusverschlechterung berichteten ($p < 1\%$; Tab. 10 e im Anhang). Am 3. bzw. 5. Behandlungstag ergab sich für das Merkmal "Mundtrockenheit" ein Manifestationsquotient von 2,56; ($p < 1\%$; s. Tab. 10 f im Anhang); am 30. Behandlungstag betrug der MQ 1,37 ($p > 5\%$ = nicht signifikant; s. Tab. 10 f im Anhang). - Die Obstipation verringerte sich unter Noxiptilin: MQ am 30. Behandlungstag nur noch =0,3. Bereits am 3. und deutlicher am 30. Tag ist die Abnahme signifikant (s. Tab. 10 g im Anhang).

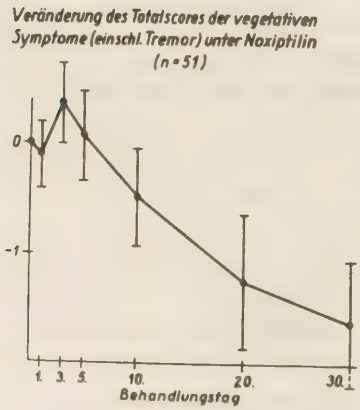
Delirante Verwirrtheitszustände wurden in 3 Fällen beobachtet. Zweimal kam es zu deliranten Syndromen am 5. Behandlungstag, einmal 10. Behandlungstag. In allen Fällen handelte es sich um Frauen, die im 7. bzw. 8.Lebensjahrzehnt standen und Veränderungen im Sinne einer cerebralen Gefäßsklerose aufwiesen. Die Tagesdosen betrugen in einem Falle 150 mg per os, im zweiten Falle 150 mg i.m. und im 3. Falle 225 mg per os. In diesem Falle kam es zum Delir, nachdem die bisher gut vertragene orale Tagesdosis von 150 mg auf 225 mg erhöht worden war. In zwei Fällen betrug die Delirdauer einen Tag, die Symptome verschwanden auf Dosisreduzierung rasch. Im 3. Falle ging die Intensität der Erscheinungen nach Dosisreduktion und zusätzlicher Gabe von Haloperidol zurück. Nach erneuter Gabe von Noxiptilin kam es zu einer Remanifestation der Delirphänomene. Erst auf die Absetzung des Präparates verschwand die delirante Symptomatik. - Daß durch Noxiptilin, wenn auch selten, delirante Zustände hervorgerufen werden können, ist nicht verwunderlich, da die deliriogene Potenz der Antidepressiva wahrscheinlich mit der vom pharmakologischen Standpunkt

als charakteristisch für Antidepressiva angesehenen anticholinergischen Wirksamkeit zusammenhängt (COPER und SELBACH) und für Noxiptilin neben sympathikomimetischen auch zentrale und periphere anticholinergische Wirkungen nachgewiesen wurden

In einem Falle kam es am 20. Behandlungstag zu einem nicht juckenden, großflächig konfluierenden Arzneimittelexanthem. Auf Soventol-Anwendung verringerte sich die Intensität der dermatologischen Erscheinungen.

Bei einer Kranken kam es am 10. Behandlungstag zu einem Pruritus, der bis über den 20. Behandlungstag hinaus anhielt.

Abb.25:Veränderung des Totalscores der vegetativen Symptome (einschl.Tremor) unter Noxiptilin (n= 51).
Mittlere Differenzen zum Ausgangswert und Standardabweichung der Differenzmittelwerte.



Wenn auch einzelne Symptome teilweise ansteigen, so sind insgesamt betrachtet die pharmakogenen Begleiteffekte bei Noxiptilin im Vergleich zu anderen bekannten Antidepressiva mild ausgeprägt. Wie Abbildung 25 erkennen läßt, kommt es im Durchschnitt zu einem Anstieg der vegetativen Begleitsymptome am 3. Behandlungstag und im weiteren Verlauf zu einer allmählichen Rückbildung, die nach dem FRIEDMANN-Test signifikant ist: $V=33,552 > \chi^2_{0,01;6}$ (s. Anhang Tab.11). Manche vegetativen Symptome, die vor Behandlungsbeginn bereits bestehen, bessern sich sogar unter Noxiptilin erheblich (Schwindel, Obstipation). An erster Stelle der vegetativen Begleiterscheinungen steht die Mundtrockenheit. Nach unseren Ergebnissen folgen dann in abnehmender Reihe Hyperhidrosis, vegetativer Tremor und Akkomodationsstörungen. Miktionserschwerungen treten nur selten auf bzw. verschlimmern sich nur selten unter Noxiptilin-Therapie. Ebenso kann die deliriogene Potenz des Präparates als schwach bezeichnet werden.

Symptomprovokationen (HEINRICH), wie sie von anderen Untersuchern (BENTE et al., BOETERS et al., SOMMER und SPIEGELBERG) bei Noxiptilin beschrieben wurden, konnten in unserer Patientengruppe nicht gesehen werden. Dies liegt an der nosotypischen Auswahl der Patienten, unter denen sich keine schizophrenen Kranken bzw. latent Schizophrene befanden.

D. Veränderungen biologischer und laborklinischer Daten unter Noxiptilin

1. Übersicht

Bei allen 51 Patienten wurden vor Therapiebeginn folgende biologischen und laborklinischen Daten ermittelt und an den jeweils in Klammer angegebenen Behandlungstagen überprüft:

Körpergewicht	(30.)
Ruhe.Blutdruck	(1.,3.,5.,10.,20. u.30.) (Davon für den statistischen Vergleich durch die Varianzanalyse ausgewählt: Tag 1,10,30).
Ruhe-Puls	(1.,3.,5.,10.,20.u.30.) (Davon für den t-Test ausgewählt: 1.u. 30.Tag).
Blutsenkungsgeschwindigkeit	(30.)
Blutbild	(30.)
Urinstatus	(30.)
Leberdiagnostik (Serum-Bilirubin,SGOT,SGPT)	(30.)

Tabelle 3 ergibt eine Übersicht über die Veränderungen der einzelnen Daten zwischen 0. und 30. Behandlungstag.

Tab.3: Übersicht über die Veränderungen biologischer und laborklinischer Daten unter Noxiptilin-Therapie (51 Patienten)

	Veränderungen zwischen 0./30. Behandlungstag	Prüfung auf Signifikanz
Körpergewicht	mittlere Differenz $\bar{d}$ = +0,53 kg	Nach dem t-Test für verbundene Stichproben auf dem 1%-Niveau signifikant.
Ruhe-Blutdruck systol.	mittlere Differenz $\bar{d}$ = -7 mmHg	Nach der einfachen Varianzanalyse nicht signifikant.
Ruhe-Blutdruck diastol.	Keine nennenswerten Schwankungen.	---
Ruhe-Puls	mittlere Differenz $\bar{d}$ = 0,3 Schl./Min.	Nach dem t-Test nicht signifikant.
BSG	Bei 2 Patienten nach 30 Tagen BSG↑ (internisti.Ursache). Bei den restlichen 49 Patienten normale Werte.	---
Blutbild	Bei 3 Patienten nach 30 Tagen Leukocytose (→interk.Infekt); bei den restlichen 48 Patienten normale Werte.	---
Urinstatus	Normale Werte bei allen 51 Patienten.	----
Leberdiagnostik	Normale Werte bei allen 51 Patienten.	---

2. Veränderungen der einzelnen Daten

Nachfolgend wird im einzelnen über die Beobachtungen bei diesen Untersuchungen berichtet.

a) Körpergewicht

Bezogen auf die insgesamt 51 Patienten ergab sich eine durchschnittliche Gewichtszunahme vom 0. bis zum 30. Tag von 0,53 kg, die nach dem t-Test für verbundene Stichproben auf dem 1%-Niveau signifikant ist:

$\bar{d} = + 0,53$

$t = 2,95 > t_{0,01;\ 50}$ (s. Anhang Tab. 12a).

Diese Gewichtszunahme selbst innerhalb der relativ kurzen Behandlungsphase spricht für die gute Wirksamkeit des Medikamentes im Sinne einer Appetitsteigerung sowie überhaupt im Sinne der günstigen Beeinflussung somatischer Befunde als Folge der gebesserten vitalen Stimmungslage.

b) Blutdruck (in Ruhe)

Am Tag vor Therapiebeginn war ein durchschnittlicher Wert des systolischen Blutdruckes von 140 mmHg zu registrieren. Die Durchschnittswerte am 10. bzw. 30. Behandlungstag lagen nur noch bei 133,4 bzw. 133,1 mmHg. Somit ergibt sich eine durchschnittliche Abnahme des systolischen RR von 7 mmHg sowohl zum 10. wie zum 30. Tag. Betrachtet man die einzelnen Verlaufskurven, so scheint ein allmählicher Blutdruckabfall bis zum einem Minimum am 10. Behandlungstag und danach bis zum 30. Behandlungstag wieder eine allmähliche Stabilisierung eingetreten zu sein. Nach der einfachen Varianzanalyse sind die Differenzwerte jedoch nicht signifikant (s. Anhang Tab. 12b, Tab. 13). Es lässt sich also letztlich feststellen, daß die Blutdruckänderungen durch Noxiptilin so gering ausgeprägt waren und undramatisch verliefen, so daß es in keinem Falle zu orthostatischen Störungen kam. Dies entspricht den Ergebnissen von DOEPFERS et al., VOELKEL, ANGST et al. und KRÖGER.

Der diastolische Blutdruck zeigte unter Noxiptilin nur minimale, klinisch irrelevante Schwankungen.

c) Ruhe-Puls

Übereinstimmend mit ANGST, JAENICKE, PETER und PÖLDINGER kann man konstatieren, daß es unter Noxiptilin zu keiner klinisch relevanten Beeinflussung der Pulsfrequenz kommt. Bei unserer Patientengruppe fand sich eine mittlere Differenz vom 0. bis zum 30. Tag von 0,3 Schl./Min., die nach dem t-Test für verbundene Stichproben nicht signifikant ist (s. Tab.12c im Anhang).

d) Blutsenkungsgeschwindigkeit

Abgesehen von zwei Fällen, bei denen es infolge zusätzlicher internistischer Erkrankungen zu einer deutlichen Zunahme der BSG kam, traten während der 30-tägigen Noxiptilin-Therapie keine wesentlichen Änderungen der BSG-Werte ein.

e) Blutbild

In 3 Fällen war infolge interkurrenter Infekte eine Leukocytose registrierbar. Ansonsten zeigten sich weder im roten noch im weißen Blutbild am 30. Behandlungstag signifikante Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten.

f) Urinstatus

Der Urinstatus lag nach Noxiptilin-Therapie in allen Fällen im Norm- bzw. Ausgangsbereich.

g) Leberdiagnostik

Auch hier fanden sich ausschliesslich normale Werte. Der von BOETERS et al. bei einigen Fällen registrierte leichte Transaminasenanstieg konnte in unserer Patientengruppe nicht beobachtet werden.

Zusammenfassend läßt sich in Übereinstimmung mit den Meinungen aller Autoren, die bisher Noxiptilin klinisch geprüft haben, sagen, daß es sich bei diesem Medikament um eine gut verträgliche Substanz handelt. Hinweise auf eine Toxizität wurden nicht gefunden. Die Ergebnisse der laborklinischen Untersuchungen lagen stets im Norm- und Ausgangsbereich bzw. waren eindeutig durch präklinische Intoxikationen oder durch interkurrente Infekte bedingt. Der z.T. beobachtete geringe Blutdruckabfall ist klinisch irrelevant.

V. Diskussion

In diesem Abschnitt soll vor allem versucht werden, anhand der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen mit standardisierter Dokumentationsmethodik das Wirkungsspektrum von Noxiptilin in etwa abzugrenzen und zu eruieren, ob die in der Einleitung geforderten Kriterien von diesem Medikament erfüllt werden.

Da zum einen den ohnehin an ihrer Depression stark leidenden Patienten eine Verabreichung von Placebo aus ärztlich-ethischen Gründen nicht zumutbar war, und zum anderen der Einsatz solcher unwirksamer Substanzen in pflegerischer Hinsicht eine Überforderung des sowieso stark in Anspruch genommenen Personals der Landesnervenklinik Alzey bedeutet hätte, wurde auf einen Doppelblindversuch (Noxiptilin-Placebo) verzichtet. Auch konnte eine mit Standardpräparaten zu behandelnde Vergleichsgruppe aus Mangel an statistisch ausreichender Anzahl von Klinikneuaufnahmen depressiv Kranker nicht gebildet werden. Zwar haben wir unsere Ergebnisse teilweise mit denen anderer Untersucher, die Noxiptilin nach derselben Methode geprüft haben, anhand von Tabellen oder graphischen Darstellungen zu vergleichen versucht, jedoch wissen wir um die relative Unzulänglichkeit eines solchen

Verfahrens. Auch sind wir uns darüber im klaren, daß wir mit unserer Befunderhebung einige Zusammenhänge nicht herausstellen konnten. So wurde z.B. nicht berücksichtigt, daß die relativ früh einsetzende Symptomrückbildung eventuell nicht allein als Therapiewirkung anzusehen ist, sondern möglicherweise durch die Milieuänderung infolge der Klinikaufnahme mitbedingt ist. Ebenso wurde die Frage der auch ohne Behandlung oft eintretenden phasenbedingten Besserung und der Spontanremission vernachlässigt. Trotz dieser Mängel methodischen Erfassens glauben wir dennoch, eine insgesamt gültige Beurteilung des Wirkungsspektrums von Noxiptilin gegeben zu haben, jedenfalls gemessen an den Ergebnissen anderer nach dem gleichen Ansatz durchgeführter Studien über Noxiptilin, mit denen Gemeinsamkeiten bezgl. der wesentlichsten Wirkungsbeschreibungen nicht zu übersehen sind.

Nach unseren Befunden stellt sich das Wirkungsspektrum von Noxiptilin wie folgt dar:

Sämtliche für eine Depression charakteristischen Symptome werden günstig beeinflußt. Dabei wird die Forderung nach einer relativ kurzen Latenzzeit bis zum voll ausgebildeten Wirkungseintritt zufriedenstellend erfüllt.

Besonders gut gebessert wurden in unserer Patientengruppe Suicidtendenzen. Bereits nach 5 Behandlungstagen wurde hier die 50%-Grenze der Rückbildung erreicht, und am Ende der 30tägigen Behandlung konnte ein RQ von nunmehr 0,09 registriert werden. Dies dürfte von großer Bedeutung sein, da gerade die Verhinderung eines Selbstmordversuches das erste Ziel jeder antidepressiven Therapie sein sollte. Bei den übrigen Symptomen - mit Ausnahme der Merkmale "ängstlich" und "innerlich unruhig" -sank der RQ im Verlaufe bzw. spätestens am Ende der 3. Behandlungswoche unter 0,5 ab.

Daß die anxiolytische Wirkung sowie die Wirkung auf die innere Unruhe zwar deutlich, jedoch geringer ausgeprägt war als der Effekt auf alle anderen Symptome, wurde dahingehend gedeutet, daß die psychomotorisch stimulierende Komponente des Noxiptilin mehr in Erscheinung tritt als die sedierende, zumindest in der von uns verwandten Dosierung, die in 88% der Fälle 150 mg bis maximal 300 mg betrug. Diese Annahme wurde bestärkt durch die Feststellung, daß sich bei unseren Untersuchungen auch ein relativ gering ausgeprägter günstiger Einfluß auf Schlafstörungen fand. Demzufolge würde bei der Einordnung in das KIELHOLZsche Schema Noxiptilin nicht - wie BENTE et al., PÖLDINGER und PETER meinen - eine Mittelstellung einnehmen, sondern nur psychomotorisch aktivierenden Seite hin tendieren. Das würde gemäß dem Standpunkt, den auch HEINRICH vertritt, heißen, daß im Hinblick auf die ambulante Anwendung relativ niedriger Dosen die gehemmt-depressiven Patienten die Hauptindikation für das Präparat darstellen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, daß es nicht angezeigt ist, die Indikationsstellung für Noxiptilin auf gehemmte Depressionen und Patienten jüngeren Lebensalters zu begrenzen. Mag auch die sedierende Komponente etwas geringer ausgeprägt sein, so ergaben sich dennoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirkung auf gehemmte und agitierte Depressionen. Die Tatsache, daß 82% der Untersuchten auf die Gruppe höheren Lebensalters, beginnend mit dem 5. Lebensjahrzehnt, entfielen und ebenso erfolgreich von dem Wirkungsspektrum des Noxiptilin erfaßt wurden wie die restlichen 18% jüngeren Patienten, rechtfertigt die Anwendung dieses Medikamentes ungeachtet des Lebensalters, zumal die deliriogene Potenz nur schwach ausgeprägt ist.

Bezüglich des Wirkungseintritts und -verlaufs läßt sich feststellen, daß die Beeinflussung der depressiven Symptomatik nicht in drastischer Weise erfolgt; wie vor allem den Ergebnissen des hier angewandten Punktwertsystems zu entnehmen ist, das die Intensitätsschwankungen der einzelnen psychopathologischen Merkmale berücksichtigt, setzt der Noxiptilin-Effekt allmählich ein und wird kontinuierlich fortgeführt, indem das jeweilige Symptom in seiner Ausprägungsintensität abgemildert wird.

Intensität und Manifestationsrate der Begleitwirkungen sind bei Noxiptilin in der verwandten Dosierung nach unseren Erfahrungen mild ausgeprägt. Die meisten unter der Therapie aufgetretenen Symptome, allen voran die Mundtrockenheit, bildeten sich mit zunehmender Behandlungsdauer wieder zurück. Bereits vor Therapiebeginn deutlich nachzuweisende vegetative Merkmale wie Schwindel und Obstipation besserten sich sogar unter Noxiptilin erheblich. Ebenso zeigte das Medikament, wie bereits erwähnt, eine nur sehr schwache deliriogene Potenz.

Schließlich wurden bei den biologischen und laborklinischen Untersuchungen keine Hinweise auf eine Toxizität von Noxiptilin in der von uns verwandten Dosierung gefunden, so daß letztlich das untersuchte Präparat folgendermaßen charakterisiert werden kann:

Bei Noxiptilin handelt es sich offenbar um eine insgesamt gut verträgliche und deutlich thymoleptische wirksame Substanz, die ein breites antidepressives Wirkungsspektrum aufweist und in einer ausgesprochen lytischen Art und Weise wirkt.

Die Untersuchungsresultate entsprachen im wesentlichen den Ergebnissen einer Gemeinschaftsuntersuchung von BENTE, ENGELHEIER, HEINRICH, HIPPIUS und SCHMITT sowie den Ergebnissen einer Studie von ANGST, JAENICKE, PETER und PÖLDINGER.

Abschließend sei noch die Frage erörtert, ob der Behandlungs- und Beobachtungszeitraum von 30 Tagen, wie er für diese Arbeit vorher festgelegt worden war, in allen Fällen genügt, optimale Therapieerfolge zu erzielen. - Näheren Aufschluß darüber gibt ein Vergleich der RQ verschiedener depressiver Merkmale zwischen unserer Patientengruppe und dem Patientenkollektiv der genannten Gemeinschaftsuntersuchung an 5 Psychiatrischen Universitätskliniken, wo die maximale Behandlungsdauer 12 Wochen betrug. Zum Beispiel ergab sich in unserer Patientengruppe für das Symptom "deprimiert/traurig" ein RQ von 0,37 am 30. Behandlungstag, für dasselbe Symptom betrug der RQ in der Patientengruppe der 5 Kliniken zwischen dem 30. und 40. Behandlungstag nur noch 0,25. In unserer Gruppe war ein RQ von 0,55 für das Merkmal "innerlich unruhig" am 30. Behandlungstag zu konstatieren, in der Gruppe der Gemeinschaftsuntersuchung ließ sich ein RQ von nur 0,25 am 40. Behandlungstag feststellen. Deutliche Unterschiede wurden auch hinsichtlich der Beeinflussung von Angstgefühlen bei verschieden langer Behandlungsdauer offenbar: In unserer Patientengruppe ergab sich ein RQ am 30. Behandlungstag von 0,6 in der Krankengruppe der Gemeinschaftsuntersuchung war am 40. Behandlungstag ein RQ von lediglich 0,25 gegeben.

Aus dieser Gegenüberstellung ist abzuleiten, daß insgesamt eine 30tägige Behandlungsdauer für depressive Syndrome bei der Anwendung zumindest des Noxiptlin keine optimalen Ergebnisse erwarten läßt. Längere Behandlungszeiten sind anzustreben. Nach Untersuchungen von HEINRICH, KRETSCHMAR und KRETSCHMAR fand sich in einer unausgelesenen Gruppe von 744 endogen depressiven Kranken die nach den verschiedensten Methoden behandelt worden waren, das Häufigkeitsmaximum der stationären Aufenthaltsdauer zwischen 30 und 59 Tagen. Eine wesentliche Verkürzung dieser notwendigen Zeit des Klinikaufenthaltes ist auch durch die Therapie mit Noxiptilin nicht zu erwarten.

VI. Zusammenfassung

In den Jahren 1968/69 wurde an der Landesnervenklinik Alzey und an der Neuro-Psychiatrischen Universitätsklinik Mainz das Präparat Noxiptilin (Prüfbezeichnung: BAY 1521) an insgesamt 51 Patienten hinsichtlich seines antidepressiven Wirkungsspektrums geprüft.

Die Untersuchungen erstreckten sich pro Patient über 30 Tage und wurden mittels des AMP-Systems durchgeführt.

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen handelt es sich bei Noxiptilin offenbar um eine insgesamt gut verträgliche und deutlich thymoleptisch wirksame Substanz, die ein breites antidepressives Wirkungsspektrum aufweist.und einen relativ frühen Wirkungseintritt zeigt.

Die Resultate stimmen im wesentlichen mit denen anderer Untersucher überein, die Noxiptilin nach der gleichen Methode geprüft haben.

Die von uns vorher festgesetzte Behandlungsdauer von 30 Tagen genügt nicht in allen Fällen, optimale Therapieerfolge zu erzielen.

LITERATURVERZEICHNIS

Aichinger, G., O. Behner, F. Hoffmeister, S. Schütz: Basische tricyclische Oxyiminoäther und ihre pharmakologischen Eigenschaften. Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 838-845

Angst, J., R. Battegay, D. Bente, F. Cornu, P. Dick, M.-P. Engelmeier, H. Heimann, K. Heinrich, H. Hippius, W. Pöldinger, P. Schmidlin, W. Schmitt und P. Weiss: Über das gemeinsame Vorgehen einer deutschen und schweizerischen Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Psychiatrischen Dokumentation. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 100 (1967), 207-211

-- Das Dokumentations-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 399-405

Angst, J., U. Jaenicke, J. Peter, W. Pöldinger: Vergleichende Studie mit den trizyklischen Antidepressiva Noxiptilin und Dibenzepin. Vortrag an einem pharmakopsychiatrischen Symposion am 6.6.1970 in Schleswig

Bente, D., M.-P. Engelmeier, K. Heinrich, H. Hippius u. W. Schmitt: Erste Ergebnisse symptomstatistischer Untersuchungen zur Charakterisierung des klinischen Wirkungsprofils des Antidepressivums Noxiptilin. Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 889-892

-- Das thymoleptische Wirkungsspektrum am Beispiel des Melitracen. Arzneimittel-Forsch. 16 (1966), 319-321

Boeters, U., H. Grahmann, N. Petrilowitsch, K. Reckel u. U. Spiegelberg: Klinische Gemeinschaftsprüfung des Antidepressivums Noxiptilin in den Universitätskliniken Kiel, Mainz und Marburg. Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 895-897

Coper, H., H. Hippius u. H. Selbach: Zum Stand der Therapie mit Antidepressiva. Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 835-837

Coper, H.u.H.Selbach: Klassifikation sowie pharmakologische und klinische Grundlagen der Psychopharmakologie.Internist 8 (1967), 313-322

Eckmann,F.,H.Immich, H.Neumann, O.Schäpperle, H.Schwarz u.H.Tempel: Die klinische Prüfung von Noxiptilin im Rahmen einer Gemeinschaftsprüfung in fünf psychiatrischen Krankenhäusern. Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 893-895

Heimann,H.: Allgemeine methodische Probleme der klinischen Prüfung von Antidepressiva. Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 878-880

Heinrich, K., J.H.Kretschmar, Chr. Kretschmar: Vergleichende Untersuchungen über die Ergebnisse der Pharmakotherapie und der älteren somatischen Behandlungsverfahren bei endogenen Depressionen. Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmakol. 1 (1970), 50-60

Heinrich,K.: Zur Bedeutung der thymoleptischen Stimulation für die Psychopathologie endogener Psychosen. Excerpta med.internat.congr.ser. 129 (1967), 938-941

-- Die gezielte Symptomprovokation mit monoaminoxydasehemmenden Substanden in Diagnostik und Therapie schizophrener Psychosen. Nervenarzt 31 (1960), 507-512

-- Zur Symptomprovokation in der Therapie der Schizophrenie.In: III.Weltkongress der Psychiatrie. Bd. 2 (1961), S. 1105

Helmchen, H.u.H.Hippius: Die unerwünschten psychischen Wirkungen der Psychopharmaka. Internist 8 (1967), 336-344

Hildebrandt, H.J.: Klinisch-psychiatrische Beobachtungen mit Noxiptilin bei depressiven Syndromen. Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 905-906

Hippius,H.: Vorteile und Nachteile der Psychopharmaka.Münch.Med.Wschr. 108 (1966), 1438

-- Die Antidepressiva und ihre Indikationsgebiete. Ther.Umsch. 25 (1968), 21-26

Hoffmeister, F., W. Wuttke und G.Kroneberg: Zur Pharmakologie des Thymole ticum Noxiptilin (BAY 1521). Arzneimittel-Forsch. 19 (1969 836-858

Kielholz,P.: Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Ber u.Stuttgart 1965

-- Diagnose und Therapie der Dep sionen für den Praktiker.München 1965

Koller, S.: Neue graphische Tafeln zur Be urteilung statistischer Zahle Darmstadt 1969

Kröger, R.: Langzeitbehandlung mit Noxipt lin bei Depressionen. Arznei-mittel-Forsch. 19 (1969),903-904

Kuhn, R.: Über die Behandlung depressiv Zustände mit einem Iminodiben zylderivat (G 22355). Schweiz med.Wschr.87 (1957), 1135-114

Pöldinger, W. und J.Peter: Wirkungsspektren und Indikati nen des Doxepins. Schweiz. Rdsch.Med. Sonderdruck aus Praxis 59 (197o), 1006

Schmid-Claudy, E. u. R.Schmid-Claudy: Klinische Behandlung und ambu lante Langzeittherapie mit Noxiptilin. Arzneimittel-Fors 19 (1969), 907-908

Sommer,J. u.U.Spiegelberg: Noxiptilin in Klinik und Prax Rundgespräch unter Leitung vo H.Selbach und D.Bente.Arznei-mittel-Forsch. 19 (1969),909-912

Voelkel,A.: Alternativtherapie mit Noxipt lin und Amitriptylin bei klinisch-stationär behandelte Depressionen. Arznemittel-Forsch. 19 (1969),901-903

A N H A N G

IBM 101 198

Psychiatrie – Allgemeine Anamnese

Angaben zur Person

	0	1	2	3	4	Klinik	5	6	7	8	9
	00	10	20	30	40		50	60	70	80	90
		1	2	3	4	Beob-Periode	5	6	7	8	9
		♂	♀				50	60	70	80	90
I-Zahl		1	2	3	4	Geb Tag	5	6	7	8	9
		10	20	30						amb	stat
		1	2	3	4	Monat	5	6	7	8	9
		10									
		1	2	3	4	Jahr	5	6	7	8	9
	00	10	20	30	40		50	60	70	80	90
		1	2	3	4	Geb Name	5	6	7	8	9
	00	10	20	30	40		50	60	70	80	90
		1	2	3	4	Lfd Befund-Nr in der Beob-Periode	5	6	7	8	9
		10	20	30	40		50	60	70	80	90

Psych 1

Datum der Untersuchung	1	2	3	4	Tag	5	6	7	8	
	10	20	30					Okt	Nov	D
	Jan	Feb	März	April	Monat	Mai	Juni	Juli	Aug	Se
	1967	68	69	70	Jahr	71	72	73	74	
	0	1	2	3	4	Reserve	5	6	7	8
	00	10	20	30	40		50	60	70	80
Archiv-Nr	0	1	2	3	4		5	6	7	8
	0	1	2	3	4		5	6	7	8
	0	1	2	3	4		5	6	7	8
	0	1	2	3	4		5	6	7	8
	0	1	2	3	4		5	6	7	8
	0	1	2	3	4	E	5	6	7	8

Aufnahme veranlaßt durch

Hausarzt · Nervenarzt · and Arzt · eig Polikl · and Klinik · Behörde · Familie · selbst · andere

Geschwister

Zwilling: ja · nein · unbekannt

Zahl (einschl. Pat. u. Halbgeschw.) unbekannt: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 > 10

Halbgeschw: ja · nein · unbekannt

Stellung des Patienten in der Geschwisterreihe: 1. 2. 3. 4 5 6 7 8 9 > 10 unbekannt

Alter bei der 1. Heirat

unbekannt: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Zahl der Kinder

keine · unbekannt: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 ≥ 10

Zivilstand (jetzt)

unbekannt

- ledig
- verheiratet
- getrennt
- geschieden
- verwitwet

Muttersprache

unbekannt

- deutsch
- englisch
- französisch
- italienisch
- spanisch/portugiesisch
- slawisch
- andere europ Sprache
- außereurop Sprache

Sprachl. Einordnung

unbekannt · gut · ausreichend · schlecht

Konfession

unbekannt · keine

- konvertiert
- protestantisch / anglikan
- katholisch
- griech.-russ.-orthodox
- and christl Religion / Sekten
- jüdisch
- islamisch
- andere

Religiös-weltanschaul. Bindung

unbekannt · stark · konventionell · keine

Entwicklung (≤ 18 Lj.)

unbekannt

- in Großstadt
- in Kleinstadt
- auf dem Lande
- in wechselnder Umgebung
- in anderer Umgebung

Schulbildung

unbekannt · keine

- Volksschule
- höhere Schule
- Abitur / Matura
- 1x sitzen geblieben
- mehrfach sitzen geblieben
- Schulbesuch < 6 Jahre
- Hilfs-u Sonderschule
- Schule abgeschlossen
- Schule abgebrochen
- in Schulausbildung

Berufsausbildung

unbekannt · keine

- angelernt
- Lehre
- Fachschule
- Hochschule
- andere
- Ausbildung abgeschlossen
- Ausbildung unterbrochen
- Ausbildung abgebrochen
- mehrere Ausbildg abgebrochen
- in Ausbildung

Berufliche Stellung (jetzt)

unbekannt · keine

- selbständig
- unselbständig
- untergeordnete Stellung
- mittlere Stellung
- gehobene Stellung
- leitende Stellung
- Hausfrau ohne berufl Tät.
- Hausfrau mit berufl Tät
- Ruhestand
- vorzeitiger Ruhestand
- Rentenverfahren läuft
- arbeitslos
- beruflicher Abstieg
- nicht im erlernt Beruf tätig
- mehrfacher Berufswechsel
- häufiger Stellungswechsel
- Militärdienst

Einstellung zur aktuell. berufl. Situation

unbekannt · keine · positiv · indifferent · negativ

Res.				
1	2	3	4	5
6	7	8	9	10

Beschäftigungsdauer

unbekannt · ständig · zeitweilig · spo…

- bis vor < 1 Monat
- bis vor < 1 Jahr
- bis vor ≥ 1 Jahr

Soziale Einordnung gestört

ja · fraglich · nein · unbekannt

im Bereich:

- Arbeitsplatz
- Öffentlichkeit
- Wohngemeinschaft

Haushalt wird hauptsächlich finanziert durch

unbekannt

- Patient
- Eltern
- (Ehe-) Partner
- Kinder
- Rente / Pension
- Unterstützung
- andere

Haush. umfaßt Pers.

unbekannt · 1 2 3 4-6 > (einschl. Patient)

- Eltern
- (Ehe-) Partner
- Geschwister
- Kinder
- andere

Wohnung

unbekannt · gut · genüg · ungenüg · keine

- in Eigentum
- zur Miete / Pacht
- zur Untermiete
- in Einfamilienhaus
- in Mehrfamilienhaus
- in anderen

Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP)

Psychiatrie – Krankheitsanamnese

Psych 2

I-Zahl

Angaben zur Person

Klinik: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 00 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Beob.-Periode: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 6 9 / 10 20 30 40 50

Geb.-Tag: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 10 20 30 / amb stat

Geb.-Monat: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 10

Geb.-Jahr: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 00 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Geb.-Name: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 00 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Befund-Nr. in der Beob.-Periode: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Datum der Untersuchung — Tag: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 10 20 30

Monat: Jan Febr März April Mai Juni Juli Aug Okt Nov Dez / Sept

Jahr: 1967 68 69 70 71 72 73 74 75

akt Leb alter: <1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Krankheitsdauer seit Erstmanifestation in Jahren (unbekannt): 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Reserve: 1 2 3 4 H 5 6 7 8 9 / 1 2 3 4 Z 5 6 7 8 9 / 1 2 3 4 E 5 6 7 8 9

Psychische Erkrankungen u. Auffälligkeiten i. d. Familie

bei Verwandten 1. Grades (unbekannt): gleicher Art (keine); anderer Art; Art nicht bestimmbar

bei ferneren Verwandten (unbekannt): gleicher Art (keine); anderer Art; Art nicht bestimmbar

Störungen d. Familien-Situation i. d. Kindheit

global: unbekannt keine fraglich leicht mittel schwer

engste Bindung an: unbekannt keinen Vater Mutter beide andere

unehelich:

Pflege-, Stiefkind:

Trennung der Eltern:

Heimaufenthalt > 1 Jahr:

Alter d. Pat. bei Tod od. Trennung v.: Vater: unbekannt ≤1 2 3-5 6-10 11-15 Lj; Mutter: unbekannt ≤1 2 3-5 6-10 11-15 Lj

Besondere psych. u. soziale Störungen d. Pat.

unbekannt keine

früher fraglich	früher sicher		jetzt fraglich	jetzt sicher
		Verwahrlosung		
		Promiskuität (HWG)		
		Kriminalität		
		Alkoholabusus/Abhängigkeit		
		Sedat., Analg.abusus/Abhängigk.		
		Stimulantienabusus/Abhängigk.		
		and. Abusus/Abhängigkeit		
		and. Störungen		
		Suicidversuch		

1. 2. 3. ≥4 sichere SV; letzter SV vor: <1 Mo <1 J. <5 J >5 J

Frühere Erkrankungen

unbekannt keine

Chron. körperl. Leiden od. Residuen — fraglich ja

Endokrine Erkrankungen — fraglich ja

Frühkindl. Hirnschäden — fraglich ja

Cerebrale Anfälle — fraglich ja

Schädel-Hirn-Traumen — fraglich ja

jetzt noch Folgen — keine fraglich ja

Cerebrale Durchblutungsstörungen — fraglich ja

jetzt noch Folgen — keine fraglich ja

Entz., tox. tum. Hirnerkrankungen — fraglich ja

jetzt noch Folgen — keine fraglich ja

Andere Erkrankungen m. ZNS-Beteilig — fraglich ja

Frühere psychische Störungen

unbekannt keine

≤15 Geb.-tag: unbekannt keine fraglich ja

>15 Geb.-tag: unbekannt keine fraglich ja

Zahl der abgrenzb. Manifestationen: unbekannt; unsicher, aber „mehrere"; 10 ≥20; unsicher, aber mind. 10: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Zahl d. Aufn. in psychiatr. Abtlg.: unbekannt; unsicher, aber „mehrere"; 10 ≥20; unsicher, aber mind. 10: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Jetzige Erkrankung

Ersterkrankung

Wahrscheinliche Erstmanifestation im Alter von: unbekannt 1 2 3 4 5 6 7 8 9 / 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Verlaufsform (bis zur Aufn.): unbekannt; intermittierend; chronisch; progredient

Remissionsgrad (bis zur Aufn.): unbekannt; Vollremission; Teilremission/Residuum; keine Remission

Aktuelle Krankheits-Manifestation

Belastung innerhalb von 3 Mon. vor Beginn: somatisch — unbekannt keine fraglich ja; psychisch — unbekannt keine fraglich ja

Dauer bis zur Aufnahme: unbekannt <1 Wo <1 Mo <6 Mo <1 J 1 J

Symptomatik d. letzten Woche: unbekannt abnehm gleich zunehm

Vorbehandlungsform: unbekannt keine amb stat Tag/Nacht-Kl mehrere

Vorbehandlung

unbekannt keine

Neuroleptika/Antidepressiva — Erkrkg. ↓ — Schock-Therapie

Erfolg: + −/?

jetzt: unbekannt keine — letzte

früher

WHO-Diagnosen-Nr.

Die Zuordnung gelingt: leicht mittel schwer

1) 0 1 2 3 4 T 5 6 7 8 9

0 1 2 3 4 H 5 6 7 8 9

0 1 2 3 4 Z 5 6 7 8 9

0 1 2 3 4 E 5 6 7 8 9

2) 0 1 2 3 4 T 5 6 7 8 9

0 1 2 3 4 H 5 6 7 8 9

0 1 2 3 4 Z 5 6 7 8 9

0 1 2 3 4 E 5 6 7 8 9

IBM 101 199

Psychiatrie – Psychischer Befund

Psych 3

Angaben zur Person

I-Zahl	0 / 00	1 / 10	2 / 20	3 / 30	4 / 40	Klinik	5 / 50	6 / 60	7 / 70	8 / 80	9 / 90
		1	2	3	4	Beob-Periode	5 / 10	6 / 20	7 / 30	8 / 40	9 / 50
		♂	♀								
		1 / 10	2 / 20	3 / 30	4	Geb Tag	5	6	7	8 / amb	9 / stat
		1 / 10	2	3	4	Monat	5	6	7	8	9
		1 / 10	2 / 20	3 / 30	4 / 40	Jahr	5 / 50	6 / 60	7 / 70	8 / 80	9 / 90
	00	1 / 10	2 / 20	3 / 30	4 / 40	Geb. Name	5 / 50	6 / 60	7 / 70	8 / 80	9 / 90
		1 / 10	2 / 20	3 / 30	4 / 40	Lfd Befund-Nr in der Beob-Periode	5 / 50	6 / 60	7 / 70	8 / 80	9 / 90

Datum der Untersuchung	1 / 10	2 / 20	3 / 30	4	Tag	5	6	7 / Okt	8 / Nov	9 / Dez
	Jan	Feb	März	April	Monat	Mai	Juni	Juli	Aug	Sep
	1967	68	69	70	Jahr	71	72	73	74	75
	0 / 00	1 / 10	2 / 20	3 / 30	4 / 40	Untersucher	5 / 50	6 / 60	7 / 70	8 / 80	9 / 90

Nur auszufüllen b Beg e. Beob-Periode: partielle Begabungsmängel

Intelligenzstörung (geschätzt)	n beurt	keine	fraglich	leicht	schwer
manifest seit	n beurt	< 5	6 15	16 50	> 50

fraglich vorhanden | leicht | mittel ausgeprägt | nicht beurteilbar

Bewußtseinsstörungen (keine)

- Bewußtseins
- delirant
- umdämmert
- andere

Orientierungsstörungen (keine)

- zeitlich
- örtlich
- situativ
- über die eige son
- andere

Aufmerksamkeits-und Gedächtnisstörungen (keine)

- Auffassungss n
- Konzentration gen
- Merkfähigke ngen
- Gedächtnisst n
- Konfabulation
- andere

Formale Denkstörungen (keine)

- gehemmt
- gesperrt
- verlangsamt
- eingeengt
- umständlich
- perseverierend
- beschleunigt/ ht g
- Vorbeireden
- inkohärent/ze
- Gedankenab
- andere

Überwertige Ideen, Zwänge, Phobien (keine)

- Hypochondri nhaft)
- überwertige I
- Zwangsdenk
- Zwangsimpu
- Zwangshandl
- Phobien
- andere Störu

Wahn (kein)

- Wahnstimmu
- Wahnwahrne
- Wahneinfall/ anken
- Wahndynami
- systematisie ahn
- Schuldwahn
- hypochondris Wahn
- Verarmungsw
- Größenwahn
- Beziehungsw
- Beeinträcht.- Wahn
- Eifersuchtsw
- anderer Wah

Sinnestäuschungen (keine)

- Illusionen
- Stimmenhöre
- andere akust nat
- optische Hall
- Körperhall / K uhlstör
- Geruchs-u G ackshall
- andere Störu

Ich-und Persönlichkeitsstörungen (keine)

- Stör d. Ichide
- andere Entfr gserl
- Autismus
- Gedankenaus g

fraglich vorhanden | leicht | mittel ausgeprägt | nicht beurteilbar

- Gedankenen
- Gedankenein g
- sonst. Fremd uss-erlebn
- andere

Verstimmungen, Gefühlsstörungen (keine)

- ratlos
- gefühlsverarm ktarm
- Gefühl d Ge gkeit
- Störung d. V hie
- deprimiert/tr
- hoffnungslos eifelt
- ängstlich
- gehoben/eup
- mürrisch ger phorisch
- mißtrauisch/ g
- gespannt
- innerlich unru
- klagsam/jam
- läppisch
- ekstatisch-ve
- Insuffizienzg
- gesteig. Selb efühl
- Schuldgefühl
- Verarmungsg
- ambivalent
- affektiv inad
- affektlabil
- affektinkonti
- affektstarr
- andere Störu

Psychomotorische Störungen (keine)

- antriebsarm
- antriebsgehe
- stuporös
- mutistisch
- antriebsgest
- motorisch u
- Parakinesen/ typ
- negativistisch
- manieriert
- Sprachzerfal gis
- logorrhoisch
- andere Störu

Verlaufsbesonderheiten (kein)

- abends bess
- morgens bes
- nächtl. Exaze en
- andere Verla ond

Störungen des Trieb- u. Sozialverhaltens. Pflegebedürftigkeit (keine)

- Kontakt ver
- Kontakt ver
- Krankheitsg
- Mangel a Kr hl
- Mangel a. Kr sicht
- Ablehnung d lung
- Suicidtende
- Suicidhand
- Selbstbescha tend
- Aggressions en
- Aggressions gen
- Sexualität ge
- Sexualität ve
- sex Triebab gen
- Nahrungsab
- ißt nicht sell
- unselbst. in K lege
- läßt unter a
- Beschäftigu wert
- bettlägerig
- andere

Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP)

Psychiatrie – Somatischer Befund

Angaben zur Person

0	1	2	3	4	Klinik	5	6	7	8	9
00	10	20	30	40		50	60	70	80	90
	1	2	3	4	Beob.-Periode	5	6	7	8	9
	♂	♀				10	20	30	40	50
	1	2	3	4	Geb. Tag	5	6	7	8	9
	10	20	30						amb	stat
	1	2	3	4	Monat	5	6	7	8	9
	10									
	1	2	3	4	Jahr	5	6	7	8	9
00	10	20	30	40		50	60	70	80	90
	1	2	3	4	Geb Name	5	6	7	8	9
00	10	20	30	40		50	60	70	80	90
	1	2	3	4	Lfd Befund Nr in der Beob-Periode	5	6	7	8	9
	10	20	30	40		50	60	70	80	90

I-Zahl

Psych 4

Datum der Untersuchung										
	1	2	3	4	Tag	5	6	7	8	9
	10	20	30					Okt	Nov	Dez
	Jan.	Feb	März	April	Monat	Mai	Juni	Juli	Aug	Sept
	1967	68	69	70	Jahr	71	72	73	74	75
H	0	1	2	3	4	Prüf-	5	6	7	8	9
Z	0	1	2	3	4	Behand-	5	6	7	8	9
E	0	1	2	3	4	lungs tag	5	6	7	8	9
ZT	0	1	2	3	4		5	6	7	8	9
T	0	1	2	3	4		5	6	7	8	9
H	0	1	2	3	4	Reserve	5	6	7	8	9
Z	0	1	2	3	4		5	6	7	8	9
E	0	1	2	3	4		5	6	7	8	9

fraglich vorhanden | leicht | mittel ausgeprägt | nicht beurteilbar

Schlafstörungen

keine

- Einschlafstör
- Durchschlafs
- Verkürzung d dauer
- Einschlafneig Tage
- Müdigkeit
- verstärkte Tr keit
- andere Störu

Appetenzstörungen

keine

- Appetit vermi
- Appetit verm
- Durst vermeh
- andere Störu

Vegetative Symptome

keine

- Nasenatmung ert
- Hypersalivati
- Mundtrocken
- Seborrhoe
- Akkommoda rungen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Obstipation
- Diarrhoe
- Miktionsersch g
- Hitzegefühl
- Frösteln
- Flush
- Schwitzen
- Atemstörung
- "Kopfdruck"
- Herzsensatio
- Schwindel
- Kollaps
- andere

fraglich vorhanden | leicht | mittel ausgeprägt | nicht beurteilbar

Weitere körperl. Sympt.

keine

- Oedeme
- kreislaufabha Komplik (z B Myocard
- Thrombosen
- Thrombophle
- Embolie
- Galaktorrhoe
- Menstruations gen
- lokale Injektio plikat
- Pruritus
- "Photosensib
- Parästhesien
- Exantheme
- Ikterus
- andere

Konstitutionstypus

nicht beurteilbar

leptosom | L-a | athletisch | a-p | pyknisch

- dysplastisch
- bes Auffälligkeiten

Zusatzuntersuchung

keine

- Blutbild
- Urinuntersuchung
- Leberfunktionsprüfung
- EKG
- EEG
- Augenuntersuchung
- vegetative Tests
- Liquor-Untersuchung
- Testpsychol Untersuch
- exp psychol Unters
- andere
- A
- B

Neurologische Symptome

keine

fraglich vorhanden | leicht | mittel ausgeprägt | nicht beurteilbar | seitengleich | beton rechts | links | einseitig rechts | links

- Muskeltonus
- Muskeltonus
- feinschlägige
- mittel- u. grob Tremor
- Nystagmus
- paroxysmale D
- "persistierend
- Hypokinese
- Paresen
- Pyramidenba
- Ataxie
- and neurolog
- Akathisie
- Primitiv-Refle

- Muskeltonus erhöht
- Muskeltonus erniedrigt
- feinschlägige Tremor
- mittel- u. grobschlag Tremor
- Nystagmus
- paroxysmale Dyskinesien
- persistierende Hyperkin
- Hypokinese
- Paresen
- Pyramidenbahnzeichen
- Ataxie
- and neurolog Symptome

Eingehende neurologische Untersuchung durchgeführt ja nein

Cerebrale Krampfanfälle seit letzter Untersuchung

fraglich | ja | nein | genera | sekundär | partiell

Tabellen 1a-g für den MCNEMAR-Test zum Vergleich der Veränderung der Symptomhäufigkeit vom 0. zum 5. Behandlungstag für bestimmte Symptome (+ = Symptom vorhanden, - = Symptom nicht vorhanden).

Tab. 1a "ängstlich"

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

0. Tag	5. Tag +	5. Tag -	Zusammen
+	31	5	36
-	2	13	15
Zusammen	33	18	51

71%:29% $p < 0,01$

Tab. 1b "Konzentrationsstörungen"

0. Tag	5. Tag +	5. Tag -	Zusammen
+	26	19	45
-	1	5	6
Zusammen	27	24	51

95%:5% $p < 0,01$

Tab. 1c "innerlich unruhig"

0. Tag	5. Tag +	5. Tag -	Zusammen
+	27	7	34
-	2	15	17
Zusammen	29	22	51

78%:22% $p < 0,01$

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

Tab. 1d "klagsam/jammerig"

0.Tag	5.Tag +	5.Tag -	Zusammen
+	12	7	19
-	1	31	32
Zusammen	13	38	51

88%:12% $p < 0,01$

Tab. 1e "Schlafstörungen"

0.Tag	5.Tag +	5.Tag -	Zusammen
+	34	9	43
-	2	6	8
Zusammen	36	15	51

82%:18% $p < 0,01$

Tab. 1f "Appetitminderung"

0.Tag	5. Tag +	5. Tag -	Zusammen
+	38	9	47
-	2	2	4
Zusammen	40	11	51

82%:18% $p < 0,01$

Tab. 1g "Tagesschwankungen"

0.Tag	5.Tag +	5.Tag -	Zusammen
+	24	6	30
-	1	20	21
Zusammen	25	26	51

86%:14% $p < 0,01$

Tabellen 2a-k

WILCOXON-Rang-Test für den Vergleich der RQ-Werte der eigenen mit denen der BENTEschen Untersuchung für bestimmte Merkmale. Eine Rangsumme ist hier signifikant von der anderen verschieden ($p \leq 0{,}05$), wenn sie kleiner als 26 oder größer als 52 ist.

Tab. 2a

Beh. Tag		1.		3.		5.		10.		20.		30.		Rangsumme	
		RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang		
deprimiert	I.	1,0	2	0,98	4	0,94	6	0,92	7,5	0,73	9	0,37	10,5	39	n.s.
(nach BENTE)	II.	1,0	2	1,0	2	0,95	5	0,92	7,5	0,37	10,5	0,16	12	39	

Tab. 2b

Ängstlich	I.	0,94	2	0,91	4,5	0,91	4,5	0,80	7	0,80	8	0,61	10	36	n.s.
	II.	0,91	4,5	0,91	4,5	1,09	1	0,65	9	0,41	11	0,16	12	42	

Tab. 2c

Störung der Vitalgefühle	I.	0,96	5	1,0	2,5	0,86	6	0,78	7	0,53	9	0,32	10	39,5	n.s.
	II.	1,0	2,5	1,0	2,5	1,0	2,5	0,77	8	0,5	11	0,1	12	38,5	

Tab. 2d

Antriebsverminderung	I.	1,0	1,5	0,98	3	0,84	8	0,86	7	0,53	9	0,43	10	38,5	n.s.
	II.	0,97	4	1,0	1,5	0,90	6	0,93	5	0,40	11	0,24	12	39,5	

Tab. 2e

Beh.Tag		1.		3.		5.		10.		20.		30.		Rangsumme	
		RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang		
innerlich unruhig	I.	0,97	4	0,91	5	0,85	6	0,82	8	0,67	10	0,55	11	44	n.s.
	II.	1,0	2	1,08	1	1,0	3	0,84	7	0,68	9	0,24	12	34	

Tab.2f

klagsam	I.	0,84	5	0,84	6	0,68	7	0,52	8	0,15	11	0,21	10	47	n.s.
	II.	1,0	4	1,1	3	1,7	1	1,3	2	0,6	9	0,4	12	31	

Tab.2g

Insuffizienzgefühl	I.	1,0	3	0,95	4	0,83	5	0,80	6,5	0,49	9	0,29	11	38,5	n.s.
	II.	0,69	8	1,03	2	1,19	1	0,80	6,5	0,33	10	0,23	12	39,5	

Tab. 2h

Kontaktminderung	I.	0,97	2	0,93	3	0,87	6	0,76	7	0,53	9	0,38	11	38	ns.
	II.	1,0	1	0,91	4	0,91	5	0,73	8	0,45	10	0,18	12	40	

Tab. 2i

Beh. Tag		1.		3.		5.		10.		20.		30.		Rangsumme	
		RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang		
Schlafstörungen	I.	0,96	2	0,83	4	0,83	5	0,79	7,5	0,55	9	0,48	10	37,5	n.s.
	II.	0,80	6	0,79	7,5	1,08	1	0,88	3	0,46	11	0,38	12	40,5	

Tab. 2j

depressiver Wahn	I.	1,0	3,5	1,0	3,5	1,0	3,5	1,0	3,5	0,6	8,5	0,4	10	32,5	n.s.
	II.	0,8	7	1,0	3,5	1,0	3,5	0,6	8,6	0,2	11	0	12	45,5	

Tab. 2k

Zwangsphänomen	I.	1,0	1	1,0	2	0,9	3	0,9	4	0,5	9	0,5	10	29	n.s.
	II.	0,83	5	0,83	6	0,66	8	0,83	7	0,33	11	0,17	12	49	

n.s. = nicht signifikant
I = eigene Werte
II = Werte nach BENTE et al.

V = Prüfgrösse

Tab. 3

Beh.Tag	1.		3.		5.		10.		20.		30.		Rangsumme
	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	
deprimiert	1,0	1	0,98	1	0,94	1	0,92	1	0,73	2	0,37	2	8
hoffnungslos	0,96	2	0,89	3	0,89	3	0,58	3	0,35	3	0,25	3	17
ängstlich	0,94	3	0,91	2	0,91	2	0,80	2	0,80	2	0,61	1	11

V = 7,0 $p < 5\%$

Tab. 5

Denkhemmung	0,96	3	0,92	2	0,75	2	0,60	2	0,44	2	0,36	1	12
Denkeinengung	1,03	1	1,0	1	0,92	1	0,86	1	0,66	1	0,33	2	7
Konzentrationsstörung	1,0	2	0,82	3	0,60	3	0,53	3	0,31	3	0,22	2	17

V = 8,33 $p < 5\%$

Tab. 6

innerlich unruhig	0,97	2	0,91	2	0,85	1	0,82	1	0,67	1	0,55	1	8
klagsam/jammerig	0,84	3	0,84	3	0,68	3	0,52	3	0,15	3	0,21	3	18
Insuffizienzgefühl	1,0	1	0,95	1	0,83	2	0,80	2	0,49	2	0,29	2	10

V = 9,33 $p < 1\%$

Tab. 7

Beh. Rg	1.		3.		5.		10.		20.		30.		Rangsumme
	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	
Kontaktminderung	0,97	2	0,93	2	0,87	2	0,76	2	0,53	2	0,38	2	12
Krankheitsgefühl	1,02	1	1,02	1	0,88	1	0,93	1	0,71	1	0,46	1	6
Suizidtendenzen	0,90	3	0,64	3	0,19	3	0,03	3	0,06	3	0,09	3	18

$V = 12,0 \qquad p < 1,5$

WILCOXON-Test zum Vergleich von Symptompaaren. Eine Rangsumme ist signifikant ($p < 0,05$) von der anderen verschieden, wenn sie kleiner als 26 oder größer als 52 ausfällt. (Tab. 4,8)

Tab. 4

Beh.Tag	1.		3.		5.		10.		20.		30.		Rangsumme	
	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang	RQ	Rang		
1) Störung des Vitalgefühls	0,96	2	1,0	1	0,86	5	0,78	7	0,53	9	0,32	11	35	ns.
2) Gefühl der Gefühllosigkeit	0,91	3	0,91	4	0,83	6	0,66	8	0,41	10	0,16	12	43	
Diff, 1-2	0,05		0,09		0,03		0,12		0,12		0,16			

Tab. 8

1) Schlafstörungen	0,96	2	0,83	5	0,83	6	0,79	7	0,55	9	0,48	10	39	n.s.
2) Appetitminderung	0,97	1	0,89	3	0,85	4	0,65	8	0,44	11	0,34	12	39	
Diff.1-2	- 0,01		- 0,06		-0,02		0,14		0,11		0,14			

n.s. = nicht signifikant

Tab.9: FRIEDMANN-Test für den Totalscore: Verstimmungen und Gefühlsstörungen.
Differenz zu Behandlungstag 0 (D) und Rangplatz (R)
V = Prügröße

Behandlungstag

Pat.	1. D	R	3. D	R	5. D	R	10. D	R	20. D	R	30. D	R
1	+ 1	2	+ 2	1	- 4	3	- 10	4	- 17	5	- 13	6
2	- 3	2,5	- 3	2,5	- 8	4	- 2	1	- 16	5	- 18	6
3	- 3	3	- 9	4	- 10	5	- 12	6	+ 4	1	+ 2	2
4	- 1	2	- 4	3,5	- 4	3,5	+ 1	1	- 14	5	- 16	6
5	± 0	1	- 2	2	- 6	3	- 11	4	- 15	5,5	- 15	5
6	± 0,	1,5	± 0	1,5	- 2	3,5	- 2	3,5	- 14	5	- 15	6
7	± 0	1	- 2	2	- 5	3	- 10	4	- 15	5	- 17	6
8	± 0	1	- 3	2	- 10	4	- 8	3	- 20	5	- 22	6
9	- 7	1	- 11	3	- 10	2	- 12	4,5	- 12	4,5	- 14	6
10	+ 1	1	± 0	2	- 3	3	- 8	4	- 12	5	- 14	[illegible]
11	- 1	1	- 2	2	- 6	3	- 10	5	- 14	6	- 8	4
12	- 2	1	- 4	2	- 6	3	- 13	4	- 18	5	- 19	6
13	- 5	5	- 9	6	± 0	3	- 4	4	+ 1	2	+ 7	1
14	- 2	1	- 5	2	- 6	3	- 11	4	- 13	5	- 15	[illegible]
15	± 0	1	- 2	2	- 4	3	- 6	4	- 10	5	- 12	[illegible]
16	- 3	1	- 7	2	- 8	3	- 13	5	- 12	4	- 15	[illegible]
17	- 1	1	- 6	2	- 7	3	- 11	4	- 19	5	- 21	[illegible]
18	± 0	2	+ 6	1	- 5	3	- 8	4	- 15	5	- 16	[illegible]
19	± 0	1	- 2	2	- 6	3	- 11	5	- 14	6	- 8	4
20	± 0	1	- 1	2	- 10	4	- 5	2	- 13	5	- 16	[illegible]
21	± 0	1	- 1	2	- 2	3	- 5	4	- 11	5	- 14	[illegible]
22	± 0	1	- 1	2	- 2	3	- 10	4	- 11	5	- 12	[illegible]
23	- 1	2	- 2	3	- 3	4	- 9	5	- 10	6	+ 7	[illegible]
24	± 0	1,5	± 0	1,5	- 3	3	- 11	4	- 20	5	- 24	6
25	- 2	1	- 5	2	- 15	4	- 11	3	- 18	5	- 20	[illegible]
26	± 0	1,5	± 0	1,5	- 3	3	- 7	4	- 12	5	- 14	6
27	± 0	1,5	± 0	1,5	- 2	3	- 7	4	- 15	5	- 18	[illegible]
28	+ 1	3	+ 3	1	+ 1	3	± 0	5	+ 1	3	- 1	[illegible]
29	- 1	2	- 2	3	- 3	4	± 0	1	- 11	5,5	- 11	5
30	- 2	1	- 4	4	- 5	3,5	- 5	3,5	- 10	5	- 13	6
31	+ 1	2,5	+ 4	1	+ 1	2,5	- 2	4	- 5	6	- 4	[illegible]
32	- 1	3,5	- 3	5	+ 2	2	+ 4	1	- 1	3,5	- 2	6
33	+ 1	2	+ 1	2	± 0	4	+ 1	2	- 10	5	- 14	6
34	± 0	2	+ 2	1	- 1	3	- 2	4	- 6	5	- 7	6
35	- 4	3	+ 1	1	- 2	2	- 6	4	- 12	5,5	- 12	5
36	± 0	1,5	± 0	1,5	- 7	3	- 14	4	- 21	5	- 25	6
37	± 0	3	+ 4	1	± 1	2	- 2	4	- 5	5	- 10	6
38	+ 1	1,5	+ 1	1,5	± 0	3	- 7	4	- 8	5	- 9	6
39	± 0	1,5	± 0	1,5	- 1	3	- 8	4	- 11	5	- 15	6
40	± 0	1,5	± 0	1,5	- 3	3	- 9	4	- 17	6	- 14	5
41	- 2	1	- 5	3	- 6	5	- 4	2	- 6	5	- 6	5
42	- 1	1	- 2	4	- 10	3	- 17	4	- 18	5,5	- 18	5
43	± 0	1,5	± 0	1,5	- 1	3	- 3	4	- 14	5	- 17	6
44	+ 2	4	+ 9	1	+ 5	3	+ 8	2	- 15	5	- 22	6
45	- 1	1,5	- 1	1,5	- 3	2	- 5	4	- 10	5	- 19	6
46	- 3	1	- 9	4,5	- 10	6	- 9	4,5	- 5	2	- 8	3
47	- 3	4	- 4	5	- 1	3	+ 3	2	- 6	6	+ 4	1
48	- 1	3,5	- 1	3,5	- 4	5	+ 4	1	- 3	6	± 0	2
49	- 2	1	- 3	2	- 7	4	- 6	3	- 2	5	- 10	6
50	+ 1	1,5	+ 1	1,5	- 2	3	- 5	4	- 17	5	- 20	6
51	- 2	1	- 5	2	- 10	3	- 12	4	- 16	5,5	- 16	5
Rangsumme		89,5		110,5		167		184		249,5		270
$\bar{x}$		- 0,882		- 1,686		-4,235		- 6,275		- 11,569		-12,33
$s_{\bar{x}}$		0,237		0,528		0,547		0,739		0,777		1,05

($\bar{x}$ = Mittelwert $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes)

V=146,362 > $\chi^2_{0,01;5}$

Tabellen 10a-g für den Symmetrietest nach MCNEMAR zur Prüfung der Änderung der Symptomhäufigkeit für bestimmte vegetative Symptome (+ = Symptom vorhanden, - = Symptom nicht vorhanden)

Tab. 10a "Tremor"

	3. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	16	1	17
-	2	32	34
Zus.	18	33	51

	30. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	14	3	17
-	7	27	34
Zus.	21	30	51

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

33% : 67%
$p < 0,05$

30% : 70%
$p < 0,01$

Tab. 10b "Miktionserschwerung"

	3. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	4	1	5
-	4	42	46
Zus.	8	43	51

	30. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	4	1	5
-	0	46	46
Zus.	4	47	51

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

20% : 80%
$p < 0,01$

100% : 0%
$p < 0,01$

Tab. 10c "Schwitzen"

	3. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	14	0	14
-	8	29	37
Zus.	22	29	51

	30. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	10	4	14
-	7	30	37
Zus.	17	34	51

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

0% : 100%
$p < 0,01$

36%: 64%
$p > 0,05$ (n.s.)

Tab. 10 d "Schwindel"

	3. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	14	3	17
-	2	32	34
Zus.	16	35	51

	30. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	7	10	17
-	3	31	34
Zus.	10	41	51

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

60% : 40%
$p > 0,05$ (n.s.)

77% : 23%
$p < 0,01$

Tab. 10 e "Akkomodationsstörungen"

	3. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	0	1	1
-	1	49	50
Zus.	1	50	51

	30. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	0	1	1
-	9	41	50
Zus.	9	42	51

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

50% : 50%
$p > 0,05$ (n.s.)

10% : 90%
$p < 0,01$

Tab. 10 f "Mundtrockenheit"

	3. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	16	0	16
-	25	10	35
Zus.	41	10	51

	30. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	7	9	16
-	15	20	35
Zus.	22	29	51

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

0% : 100%
$p < 0,01$

37% : 63%
$p > 0,05$ (n.s.)

Tab. 10 g "Obstipation"

	3. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	18	5	23
-	1	27	28
Zus.	19	32	51

	30. Tag		
0. Tag	+	-	Zus.
+	6	17	23
-	1	27	28
Zus.	7	44	51

%-Verteilung der Häufigkeiten der Diagonalen:

83% : 17%
$p < 0,01$

94% : 6%
$p < 0,01$

Tab. 11: FRIEDMANN-Test für den Totalscore: Vegetative Symptome
Differenz zu Behandlungstag 0 (D) und Rangplatz (R)
V = Prüfgrösse

	Behandlungstag																	
Pat.	1.	D	R	3.	D	R	5.	D	R	10.	D	R	20.	D	R	30.	D	R
1	+	11	1	+	9	2	+	5	3	+	1	4	±	0	5	-	1	6
2	+	1	1	±	0	2,5	-	2	4	±	0	2,5	+	5	6	-	4	5
3	+	1	6	+	2	4,5	+	4	2	+	2	4,5	+	5	1	+	3	3
4	±	0	1	-	1	3	-	1	3	-	1	3	-	3	5,5	-	3	5,5
5	-	1	2	-	1	2	-	1	2	-	2	4,5	-	2	4,5	-	4	6
6	+	1	1	±	0	2,5	±	0	2,5	-	2	5	-	1	4	-	3	6
7	-	2	2	-	2	2	-	2	2	-	4	5	-	4	5	-	4	5
8	-	2	1,5	-	2	1,5	-	4	4	-	4	4	-	4	4	-	6	6
9	±	0	3,5	±	0	3,5	±	0	3,5	±	0	3,5	±	0	3,5	±	0	3,5
0	+	1	2,5	+	2	1	+	1	2,5	±	0	4	-	2	5,5	-	2	5,5
1	+	1	1	-	1	3,5	-	1	3,5	-	3	5,5	-	3	5,5	±	0	2
2	+	1	4	+	3	1	+	2	2,5	-	1	5,5	-	1	5,5	-	1	5,5
3	-	1	5,5	±	0	4	+	4	1	+	3	2	+	2	3	-	1	5,5
4	+	1	5,5	+	1	5,5	+	2	4	+	4	3	+	5	1,5	+	5	1,5
5	±	0	4,5	±	0	4,5	+	2	2,5	+	2	2,5	+	4	1	+	1	6
6	+	2	5	+	6	2,5	+	6	2,5	+	7	1	±	0	6	+	3	4
7	+	2	1,5	+	2	1,5	-	2	3	-	4	4	-	8	5,5	-	8	5,5
8	-	1	1	-	2	2,5	-	2	2,5	-	4	4,5	-	5	6	-	4	4,5
9	-	5	1	-	6	2	-	10	4	-	9	3	-	17	6	-	11	5
0	-	2	2	-	2	2	-	2	2	-	4	4	-	5	5	-	6	6
1	±	0	3	+	1	1	±	0	3	±	0	3	-	3	5	-	4	6
2	±	0	2	±	0	2	±	0	2	-	4	6	-	1	4,5	-	1	4,5
3	+	1	6	+	3	4	+	4	1,5	+	4	1,5	+	3	4	+	3	4
4	±	0	1	-	1	2	-	3	5,5	-	2	3,5	-	2	3,5	-	3	5,5
5	-	3	2,5	+	3	1	-	3	2,5	-	5	4	-	6	5,5	-	6	5,5
6	±	0	5	+	1	2,5	+	3	1	+	1	2,5	±	0	5	±	0	5
7	-	1	1,5	-	1	1,5	-	2	4,5	-	2	4,5	-	2	4,5	-	2	4,5
8	+	1	6	+	2	4,5	+	5	1	+	3	3	+	4	2	+	2	4,5
9	+	2	1,5	+	2	1,5	+	1	3	±	0	4	-	2	5,5	-	2	5,5
0	+	1	5,5	+	1	5,5	+	4	3	+	3	4	+	8	1,5	+	8	1,5
1	-	1	4,5	±	0	2,5	+	1	1	-	1	4,5	±	0	2,5	-	2	6
2	-	3	6	-	2	5	+	1	3	+	2	2	-	1	4	+	4	1
3	+	1	3,5	+	4	1	+	1	3,5	+	2	2	+	3	2	+	4	1
4	±	0	5,5	+	1	3	+	1	3	+	2	1	+	1	3	±	0	5,5
5	+	1	2	+	0	4	+	1	2	+	1	2	-	1	5,5	-	1	5,5
6	±	0	5	+	1	3	±	0	5	+	2	1,5	+	2	1,5	±	0	5
7	+	1	3	+	1	3	-	2	6	+	1	3	+	1	3	+	1	3
8	±	0	3,5	±	0	3,5	+	1	1,5	+	1	1,5	+	2	5	+	5	6
9	-	1	2	±	0	1	-	3	4	-	3	4	-	3	4	-	6	6
0	±	0	1,5	-	1	3	-	2	5	-	2	5	-	2	5	±	0	1,5
	-	4	1	-	8	3	-	6	2	-	9	4	-	11	5	-	12	6
	±	0	3	+	6	1	±	2	2	-	1	4	-	6	5	-	7	6
	-	1	3	+	1	1	±	0	2	-	2	4	-	4	5	-	5	6
	-	2	5	-	2	5	+	2	2	+	1	5	+	3	1	-	2	5
	±	0	6	+	1	5	+	2	3	+	2	3	+	4	1	+	2	3
	+	1	6	+	2	4,5	+	3	2	+	3	2	+	3	2	+	2	4,5
	-	3	6	±	0	4,5	±	0	4,5	+	3	3	+	6	1	+	5	2
	-	1	1	-	3	3	-	4	4,5	-	5	6	-	4	4,5	-	2	2
	±	0	5	±	0	5	±	0	5	+	1	2,5	+	1	2,5	+	6	1
	±	0	1,5	-	1	3	±	0	1,5	-	2	4	-	4	5	-	5	6
	-	2	3,5	-	1	2	-	2	3,5	+	0	1	-	4	5,5	-	4	5,5
ng-mme			164			145			149			174,5			203			235,5
	$\bar{x}$		- 0,098			+ 0,353			+ 0,078			- 0,490			- 1,235			- 1,627
	$s_{\bar{x}}$		0,308			0,378			0,412			0,446			0,611			0,568

$V = 33,552 > \chi^2_{0,01;6}$

= Mittelwert; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes)

Tab. 12a: Einzelmeßwerte des Körpergewichtes, die in den t-Tes für verbundene Stichproben eingingen.

Patient	0. Tag / kg	30. Tag / kg
1	62,6	63,6
2	71,4	70,2
3	51,0	50,2
4	69,2	70,0
5	57,8	59,3
6	92,0	93,6
7	70,4	70,4
8	59,4	62,0
9	65,0	64,3
10	96,0	96,0
11	38,5	39,0
12	74,2	75,1
13	68,0	68,5
14	83,0	83,0
15	79,0	80,5
16	59,2	60,3
17	104,9	107,4
18	80,0	79,0
19	54,2	54,2
20	85,3	84,3
21	69,0	69,6
22	84,5	85,0
23	98,3	99,8
24	70,1	70,1
25	74,5	75,0
26	69,0	68,0
27	56,5	56,0
28	51,3	51,3
29	78,4	78,4
30	75,5	77,2
31	79,6	79,6
32	67,9	70,7
33	73,5	74,3
34	81,4	82,6
35	58,7	58,7
36	60,4	59,6
37	60,0	59,5
38	68,9	67,7
39	64,0	66,5
40	58,3	59,2
41	64,7	65,8
42	60,3	61,3
43	63,5	66,0
44	71,1	72,3
45	57,4	58,2
46	58,4	58,4
47	56,9	60,1
48	72,1	75,9
49	95,0	94,0
50	95,2	96,0
51	54,4	52,[illegible]

Mittlere Differenz $\bar{d} = + 0,53$

$t = 2,95 > t_{0,01;50}$

Tab. 12b: Einzelmeßwerte des Blutdruckes, die in die einfache Varianzanalyse eingingen.
Systolischer RR , mmHg

Patient	0.	10.	30. Beh.Tag
1	150	135	140
2	200	160	150
3	130	120	110
4	120	120	120
5	120	90	120
6	180	170	160
7	130	130	130
8	150	140	140
9	170	150	130
10	150	110	120
11	160	160	130
12	140	130	150
13	150	125	135
14	155	150	120
15	130	130	130
16	110	110	120
17	140	150	140
18	130	105	140
19	135	115	125
20	180	180	130
21	130	100	130
22	160	155	130
23	150	150	140
24	140	140	140
25	140	130	150
26	140	110	120
27	150	170	160
28	110	110	130
29	140	140	160
30	110	130	120
31	100	80	130
32	170	170	150
33	140	120	150
34	140	180	140
35	125	125	120
36	150	145	150
37	135	115	120
38	130	130	115
39	140	130	130
40	170	190	140
41	120	120	130
42	130	145	130
43	115	115	125
44	120	130	120
45	120	115	140
46	125	125	130
47	130	130	120
48	150	140	150
49	140	120	125
50	165	150	150
51	125	115	105
	$\bar{X}$ = 140	$\bar{X}$=133,4	$\bar{X}$=133,1

$\bar{X}$ = Mittelwert des RR an den betreffenden Tagen

Tab. 12c: Einzelmeßwerte der Pulsfrequenz, die in den t-Test verbundene Stichproben eingingen.
Puls (Schläge/Min.)

Patient	0.	30.	Beh.Tag
1	88	88	
2	80	76	
3	92	84	
4	76	80	
5	116	108	
6	72	80	
7	80	80	
8	96	88	
9	96	92	
10	80	80	
11	84	84	
12	84	92	
13	84	76	
14	84	84	
15	96	92	
16	84	92	
17	84	84	
18	88	80	
19	104	96	
20	84	80	
21	104	104	
22	80	76	
23	72	72	
24	68	72	
25	80	84	
26	72	84	
27	80	76	
28	84	72	
29	84	84	
30	80	80	
31	80	80	
32	88	80	
33	80	80	
34	68	76	
35	80	92	
36	88	92	
37	76	72	
38	80	84	
39	72	72	
40	80	84	
41	80	80	
42	84	84	
43	84	80	
44	72	72	
45	84	80	
46	80	80	
47	72	80	
48	76	76	
49	80	80	
50	92	88	
51	76	80	

Mittlere Differenz $\bar{d} = 0{,}3$

$t = 0{,}412 < t_{0{,}05;50}$

Tab. 13

Tabelle der einfachen Varianzanalyse für das RR-Verhalten unter Noxiptilin an den Tagen 0,10,30

Art der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F	p
Zwischen den Tagen	1549,515	2	774,752	2,068	n.s.
Innerhalb der Tage	56176,815	150	374,512		
Total	57726,33	152			

SAQ= Summe der Abweichungsquadrate

FG= Freiheitsgrade

MAQ= Mittlere Abweichungsquadrate

LEBENSLAUF

Am 9.Januar 1942 wurde ich als Sohn des Reichsbahnsekretärs Richard Herrmann und seiner Ehefrau Anna, geb. Zeiß, in Flonheim, Krs. Alzey, geboren. Von Herbst 1948 bis zum Frühjahr 1952 besuchte ich die dortige Volksschule, wechselte dann zum Staatlichen Gymnasium Alzey über, wo ich im Februar 1961 die Reifeprüfung im neusprachlichen Zweig ablegte.

Im Mai 1961 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, an der ich im April 1962 die naturwissenschaftliche (Gesamturteil: gut), im Oktober 1963 die ärztliche Vorprüfung (Gesamturteil: gut) und im August 1967 die ärztliche Prüfung (Gesamturteil: gut) bestand. Vorübergehend habe ich ein Semester in Wien (SS 1964) studiert.

Während meiner zweijährigen Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an folgenden Krankenhäusern: Bathildis-Krankenhaus Bad Pyrmont (innere Abteilung), Landesnervenklinik Alzey (psychiatrische Abteilung), Kreiskrankenhaus Alzey(geburtshilflich-gynäkologische Abteilung) und Sankt Martinsstift Worms (chirurgische Abteilung).

Nach meinerApprobation als Arzt im Mai 1970 blieb ich ein weiteres halbes Jahr als chirurgischer Assistent von Herrn Prof. Wustmann im Sankt Martinsstift Worms tätig, ehe ich am 2. November 1970 zum Grundwehrdienst eingezogen wurde. Nach Ableistung einer 3monatigen Beschäftigung als Truppenarzt wurde ich im Juli 1971 an die Anaesthesie-Abteilung des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz versetzt, wo ich bis zum Ende meiner Wehrpflichtzeit im April 1972 als Stabsarzt tätig sein werde.

Im Juni 1974 habe ich geheiratet und bin seither wohnhaft in Worms. Meine Ehefrau Monika, geb. Aulbach, absolviert zur Zeit die erste Prüfung für das Lehramt an Volksschulen an der Erziehungswissenschaftlichen Hochschule in Worms.

Herrn Prof.Dr.K.Heinrich danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die wertvollen Anregungen und seine stete Hilfsbereitschaft bei allen bei der Abfassung der Arbeit entstandenen Problemen.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Dr.P.Netter vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für ihre großzügige Unterstützung bei den statistischen Berechnungen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser den angegebenen Quellen keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.